O. Fodor L. Stănescu D. Dejica

Rectocolita hemoragică

EDITURA ACADEMIEI
REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA

Scanned with OKEN Scanner

O. FODOR • L. STĂNESCU • D. DEJICA

RECTOCOLITA HEMORAGICĂ

EDITURA ACADEMIEI
REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA
București. 1979

Scanned with OKEN Scanner

Haemorragic rectocolitis

Геморрагический ректоколит

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA
Calea Victoriei 125, sector 1, 71021, Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

INTRODUCERE 9

CAPITOLUL 1

MORFOPATOLOGIA RECTOCOLITEI HEMORAGICE 11

Aspectul macroscopic 11
Aspectul microscopic 14
Rectocolita hemoragică și cancerul de colon 21

CAPITOLUL 2

ETIOPATOGENEZA RECTOCOLITEI HEMORAGICE 23

Factorul genetic 24
Factorul infecțios 25
Factorul enzimatic 25
Factorul psihosomatic 26
Factorul imunologic 27

Fenomenele heteroimune 28
Fenomenele autoimune 32

CAPITOLUL 3

ASPECTUL CLINIC AL RECTOCOLITEI HEMORAGICE 80

Generalități 80

Incidența 80
Sexul 81
Vîrsta 81

Simptomatologie 82
Examenul endoscopic 84
Biopsia rectală 87
Examenul radiologic 89
Alte examinări paraclinice 97

COMPLICAȚIILE RECTOCOLITEI HEMORAGICE 101

Complicații locale 101
Complicații generale 111

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL RECTOCOLITEI HEMORAGICE 114
EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL RECTOCOLITEI HEMORAGICE . . 117

CAPITOLUL 4

TRATAMENTUL RECTOCOLITEI HEMORAGICE 121
Tratamentul puseului acut 122
Prevenirea recăderilor 143
Tratamentul complicațiilor 145
Indicațiile intervenției chirurgicale 148

BIBLIOGRAFIE 153
Haemorrhagic rectocolitis (Summary) 167

Scanned with OKEN Scanner

CONTENTS

INTRODUCTION 9

CHAPTER 1

MORPHOPATHOLOGY OF HAEMORRAGIC RECTOCOLITIS . . . 11

Macroscopical aspect 11
Microscopical aspect 14
Haemorragic rectocolitis and colon cancer 21

CHAPTER 2

ETIOPATHOGENESIS OF HAEMORRAGIC RECTOCOLITIS . . . 23

The genetical factor 24
The infectious factor 25
The enzymatic factor 25
The psychosomatic factor 26
The immunological factor 27

Heteroimmune phenomena 28
Autoimmune phenomena 32

CHAPTER 3

CLINICAL ASPECT OF HAEMORRAGIC RECTOCOLITIS 80

Generalities 80

Incidence 80
Sex. 81
Age 81

Symptomatology. 82
Endoscopical examination 84
Rectal biopsy 87
Radiological examination 89
Other paraclinical examinations 97

COMPLICATIONS OF HAEMORRAGIC RECTOCOLITIS 101

Local complications 101
General complications 111

Scanned with OKEN Scanner

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HAEMORRAGIC RECTOCOLITIS 114
EVOLUTION AND PROGNOSIS OF HAEMORRAGIC RECTOCOLITIS 117

CHAPTER 4

TREATMENT OF HAEMORRAGIC RECTOCOLITIS 121

Treatment of the acute attack 122
Prevention of recurrencies 143
Treatment of complications 145
Indications of surgery 148

REFERENCES 153

SUMMARY 167

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Rectocolita hemoragică este o boală cu răspîndire inegală în lume, afectînd cu precădere populaţia ţărilor dezvoltate economic. În România, deşi frecvenţa cu care se întîlneşte boala se află în creştere, proporţia formelor cu evoluţie severă este mai redusă.

Delimitarea nosologică a rectocolitei hemoragice în cadrul celorlalte boli ale intestinului s-a făcut mai temeinic în ultimii 40 de ani. La început boala era încadrată, din acest punct de vedere printre „colitele grave", deşi evoluţia severă a unei colopatii nu este în mod obligatoriu un argument diagnostic în favoarea rectocolitei hemoragice, iar aceasta din urmă poate avea uneori o evoluţie benignă şi se poate chiar vindeca. Denumirea de „colită ulceroasă", folosită destul de larg şi în prezent, nu este nici ea potrivită, întrucît nu toate colopatiile cu ulceraţii fac parte din acest cadru nosologic, iar rectocolita hemoragică, în anumite perioade şi chiar timp mai îndelungat, poate fi lipsită de ulceraţii evidente, vizibile la inspecţia liberă. Ceea ce este constant şi caracteristic este hemoragia, friabilitatea mucoasei şi a vaselor din corion. Interesarea rectală, cu extindere în general continuă şi asupra restului colonului este caracteristică, boala fiind foarte frecvent limitată la rect. Cu totul excepţional, interesarea acestui segment poate fi absentă sau extrem de moderată, uneori pot apărea chiar anumite modificări funcţionale ale intestinului subţire. Acestea sînt motivele pentru care adoptăm denumirea, recomandată şi argumentată de Rachet, de ***rectocolită hemoragică.*** *Cea de rectocolită ulcerohemoragică poate fi şi ea folosită cu aceeaşi justificare, cu menţiunea că elementul de început — cu rol în histogeneză — este friabilitatea vaselor şi a mucoasei, cu instalarea hemoragiilor şi a ulceraţiilor.*

În legătură cu rectocolita hemoragică există încă unele controverse care îşi aşteaptă rezolvarea.

Prima dintre acestea se referă la cadrul nosologic care în anumite variante etiopatogenetice se dovedeşte neunitar.

O altă problemă priveşte raporturile rectocolitei hemoragice cu enteropatia segmentară sau granulomatoasă (boala Crohn). Deşi în prezent nu există o poziţie definitivă faţă de această chestiune — în pofida speculaţiilor patogenetice şi histogenetice care caută să le apropie — , cert este că din punct de vedere clinic (evolutiv, terapeutic şi prognostic) aceste două boli trebuie diferenţiate între ele.

O a treia problemă controversată este reprezentată de riscul oncogen al rectocolitei hemoragice. Deşi există autori care înclină spre extirparea rectocolică radicală pentru a preveni cancerul rectocolic, noi ne asociem acelei

Scanned with OKEN Scanner

opinii după care riscul dezvoltării unui cancer este redus, nejustificînd o atitudine terapeutică chirurgicală de rutină.

Din multitudinea de factori incriminați în etiopatogenia maladiei, factorul imunitar este în prezent mult explorat în rectocolita hemoragică, ajungînd chiar să constituie un domeniu de verificare și de aplicare a anumitor metode și tehnici de cercetare imunologică, cu aplicare particulară la nivelul aparatului digestiv. Aceasta este și explicația pentru care, în această monografie, capitolul de etiopatogoneză apare mai dezvoltat. Rezultatele obținute de grupul nostru de cercetare au contribuit la elaborarea unei scheme patogenetice în rectocolita hemoragică.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 1

MORFOPATOLOGIA RECTOCOLITEI HEMORAGICE

ASPECTUL MACROSCOPIC al intestinului gros în rectocolita hemoragică a fost examinat pe piese rezecate intraoperator sau la necropsie.

Seroasa are aspecte diferite în funcţie de intensitatea hemoragiei, cronicizarea procesului şi prezenţa dilataţiei, stenozei sau scurtării colonului (Warren şi Sommers, 1954). În puseele acute hemoragice seroasa este roşie-purpurie, iar văzută mai îndeaproape sau cu lupa se constată că această modificare are ca substrat un desen vascular accentuat, aspectul fiind aproape întotdeauna neted şi lucios, chiar şi în rectocolitele cu evoluţie îndelungată (Hawk şi colab., 1966). În dilataţia acută toxică cu perforaţie este prezentă serozita. În rectocolitele cronice sau în exacerbările nehemoragice, colonul este roz-palid sau roz cu pete roşii de aspect pătat.

Grăsimea pericolică nu este modificată de obicei; în procesele vechi, de lungă durată, poate însă apărea redusă. Ganglionii limfatici şi mezenterul sînt de aspect aproape normal în fazele de linişte ale bolii. În puseele fulminante ganglionii limfatici pot fi voluminoşi, edemaţiaţi.

Peretele intestinal, de obicei scurtat, poate ajunge de la 110 cm, cît măsoară colonul în condiţii normale, la 50—60 cm. Flexurile splenică şi hepatică se rotunjesc, ansa sigmoidiană se reduce, spaţiul presacrat creşte (Valdes-Dapena, 1964). În formele cu evoluţie cronică, colonul este adesea redus la un simplu tub cu lumenul îngustat şi haustrele dispărute. În cele mai multe cazuri, colonul distal este cel mai interesat, apărînd mai scurt şi mai îngust decît colonul proximal. Deoarece tunica musculară a colonului nu este afectată de procesul inflamator, supleţea peretelui intestinal este puţin diminuată (Hawk şi colab., 1966). După Morson (1971), scurtarea peretelui intestinal se datoreşte unei anomalii musculare. Proliferarea fibroblastică cu depozitare de colagen este absentă de obicei în rectocolita hemoragică, chiar în formele cu evoluţie severă şi îndelungată. Haustrele fiind structuri musculare, creşterea spaţiului presacrat este aproape cert determinată de contractura musculară a rectului. Pe piesele chirurgicale scurtarea apare adesea foarte evidentă, asociată cu îngroşarea musculaturii şi îngustarea lumenului. Stricturile benigne sînt rare în rectocolita hemoragică şi se presupune că, atunci cînd există, s-ar datora unui proces de fibrozare. Goulston şi Mc Govern (1969) au demonstrat că ele sînt consecinţa îngroşării musculare. Alţi autori susţin existenţa unei modificări generalizate a stratului muscular al colonului

în rectocolita hemoragică care cuprinde atît muscularis mucosae cît şi muscularis propria (Morson, 1971 a). Această interesare a tunicilor musculare explică „stricturile care dispar", reversibilitatea scurtării şi dehaustrării observate radiologic la unii bolnavi (Kirsner şi colab., 1951). Ele nu se datoresc unui spasm, ci unei contracţii prelungite, la baza căreia există un mecanism neuro-muscular cu implicaţii în patogeneza bolii (Morson, 1969). În puseele fulminante se constată uneori dilataţia colonului, îndeosebi a celui transvers şi descendent, diametrul intestinal putînd depăşi 9 cm (Valdes-Dapena, 1964). Tot în formele severe, intestinul apare uşor friabil, chiar în prezenţa îngroşării peretelui, şi are consistenţa unei „hîrtii de sugativă udă" (Morson, 1968).

M u c o a s a poate prezenta multiple aspecte care depind de stadiul bolii şi de vechimea ei. Astfel se pot observa ulceraţii, îngroşări ale mucoasei, pseudopolipi, punţi de mucoasă, fibroză şi hemoragie (Valdes-Dapena, 1964). Lumb (1961) prezintă variatele modificări ale mucoasei colonului în rectocolita hemoragică în felul următor:

a) În *faza acută* leziunile sînt caracterizate printr-o intensă congestie cu aspect roşu-catifelat. Deşi există numeroase eroziuni punctiforme, la început nu apar ulceraţii nete. Mai tîrziu procesul evoluează spre ulceraţii superficiale, dispuse deseori liniar, cu margini moi, suple şi contur neregulat. Aceste manifestări se întîlnesc la majoritatea bolnavilor aflaţi în puseu. Boicescu (1969) le-a găsit în 62% din cazuri. Uneori ulceraţiile se localizează cu predilecţie de-a lungul teniei colonului. Mucoasa este extrem de friabilă, prin raclare detaşîndu-se uşor de tunica musculară. Procesele inflamatorii ale mucoasei în rectocolita hemoragică sînt de regulă continue, deşi uneori ariile profund modificate pot fi separate prin insule de mucoasă mai puţin afectată (Morson, 1968).

Un element morfologic caracteristic în rectocolita hemoragică activă este reprezentat de pseudopolipii Wechselman (Hawk şi colab., 1966; Valdes-Dapena, 1964). Ei apar sub formă de proliferări mamelonate epitelizate, ca rezultat al subminării mucoasei de către procesul ulcerativ (Fig.1). Mărimea este variabilă, mergînd de la mamelonări de cîţiva milimetri pînă la franjuri de cîţiva centimetri lungime, aşa-zişii pseudopolipi digitiformi (Martin şi colab., 1968). De obicei sînt subţiri şi au diametrul egal de la bază la vîrf. Pseudopolipii cruţă rectul, lipsa lor în rectul distal fiind constatată de Morson (1971 a). Deşi denumirea de „polipi inflamatori" (Morson, 1968) este mai adecvată deoarece ea indică natura lor, noi preferăm termenul de „reacţie polipoidă" (Stănescu şi Dejica, 1973).

Reacţia polipoidă a mucoasei intestinale în rectocolita hemoragică este un fenomen local frecvent. Deşi nu este patognomonică pentru rectocolită, ea face parte integrantă din tabloul clinic al bolii, motiv pentru care sîntem de părere că pseudopolipoza nu trebuie considerată drept complicaţie a rectocolitei hemoragice (Stănescu şi Dejica, 1973).

b) În *faza subacută* a rectocolitei leziunile sînt mai reduse în intensitate, ulceraţiile coexistînd cu procesele reparatoare la nivelul mucoasei. Ulceraţiile şi pseudopolipii se învecinează cu insule subţiri de epiteliu regenerat, conferind astfel mucoasei un aspect zdrenţuit. O formă deosebită de reacţie polipoidă din această fază, denumită „colită polipoasă", se produce prin subminări ulcerative extinse ale mucoasei, realizîndu-se modificări reparatorii atît de intense încît apar punţi de mucoasă şi vegetaţii exuberante care dau lumenului intestinal un aspect profund neregulat,

Scanned with OKEN Scanner

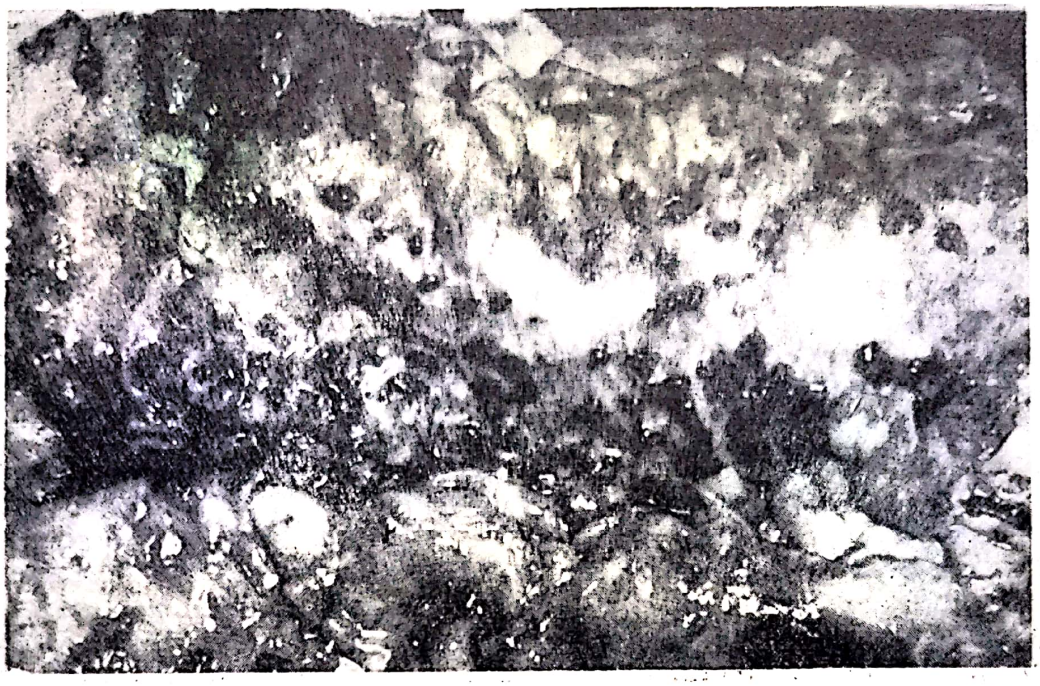


Fig. 1. — Rectocolită hemoragică în puseu acut fulminant (piesă operatorie). Se pot vedea ulcerații extinse și numeroși pseudopolipi (Clinica a III-a medicală, Cluj, Dr. A. Ban).

Fig. 2. — Rectocolită hemoragică în puseu acut. În centrul imaginii: Infiltrat leucocitar masiv în interstițiu, care îndepărtează glandele. Epiteliul de suprafață este intact. Coloratia hematoxilină eozină. × 90 (Clinica a III-a medicală, Cluj, Dr. A. Ban).

Scanned with OKEN Scanner

anfractuos. Aceşti pseudopolipi diferă de cei din faza acută prin aceea că rareori au aspect hemoragic sau roşu-purpuriu, apropiindu-se mai degrabă de culoarea mucoasei colice normale. De regulă, în această fază a bolii se constată îngroşări ale peretelui intestinal determinate în parte de edem, în parte de procesul de fibroză de la nivelul submucoasei.

c) În *faza cronică* a rectocolitei hemoragice leziunile sînt extinse, regenerarea mucoasei făcîndu-se incomplet. Aceasta din urmă apare subţiată, atrofică, pseudopolipoza fiind inconstantă. Aceste caracteristici ale mucoasei contrastează puternic cu aspectul exterior al colonului, care apare scurtat, dar în rest este relativ normal.

Prin studierea leziunilor mucoasei colonului în rectocolita hemoragică, Morson (1971 a) a individualizat unele particularităţi, şi anume:

— Extinderea bolii interesează de obicei mai multe segmente ale colonului dînd naştere respectiv unei rectosigmoidite, rectocolite subtotale sau pancolite. Aproape invariabil boala afectează pe primul plan rectul şi colonul distal (Lewin şi Swales, 1966). Modificările patologice se extind în continuare şi proximal. Extrem de rar rectul şi sigma sînt normale; deşi la endoscopie mucoasa acestora poate apărea de aspect normal, la examenul histologic se găsesc modificări inflamatorii (Watts şi colab., 1966 c). Întinderea afectării intestinului gros în rectocolită nu este întotdeauna uşor de demonstrat endoscopic, radiologic şi chiar intraoperator, întrucît o mucoasă macroscopic indemnă poate fi microscopic anormală. Aceasta are implicaţii practice importante pentru chirurg. În consecinţă, biopsia trebuie întotdeauna efectuată şi din porţiunile aparent neinteresate ale mucoasei, iar delimitarea leziunilor observate la endoscopie, şi mai ales pe radiografie, va fi circumspectă. Interesarea ileonului terminal este prezentă în 10% din cazurile operate, coexistînd adesea cu rigiditatea, dilataţia şi incompetenţa valvulei ileocecale.

— Intensitatea leziunilor mucoasei variază la diferite niveluri ale intestinului. În pancolită şi în rectocolita subtotală, cele mai severe modificări sînt de obicei găsite la nivelul rectului, sigmei şi colonului descendent. Există însă excepţii care trebuie luate în seamă în cazul colectomiei, şi anume acele cazuri în care manifestările patologice se atenuează distal ajungîndu-se la aspecte endoscopice normale („rectocolită fără rectită"), în timp ce restul colonului prezintă semne de activitate.

— Continuitatea inflamaţiei mucoasei colonului este indubitabilă, dovedită atît chirurgical cît şi radiologic. Uneori, cu deosebire în unele pusee acute, se întîlnesc variaţii ale intensităţii procesului patologic care dau falsa impresie de zone discontinue de colită.

— În cazul rectocolitelor subtotale se poate observa o altă trăsătură caracteristică rectocolitei hemoragice: lipsa delimitării nete a leziunilor, inflamaţia atenuîndu-se traptat înspre mucoasa normală.

ASPECTUL MICROSCOPIC al leziunilor rectocolitice se caracterizează printr-un proces inflamator difuz, limitat la mucoasă (epiteliu glandular şi de suprafaţă, lumen glandular, corion) şi porţiunea superioară a submucoasei (Hawk şi colab., 1966; Lewin şi Swales, 1966; Valdes-Dapena, 1964). Leziunile histologice sînt polimorfe şi în general lipsite de specificitate, ceea ce explică lipsa de unitate de păreri a majorităţii autorilor în ce priveşte modificările fundamentale microscopice, mai

Scanned with OKEN Scanner

ales în stadiile de început, în formele de gravitate medie şi perioadele de remisiune (Ban şi colab., 1967).

a) În *faza acută* sau activă a bolii una din cele mai evidente modificări este dilatarea şi congestia vaselor capilare ale mucoasei şi submucoasei, cu hemoragii în mucoasă (Morson, 1968; Richir şi colab., 1956). În puseele acute fulminante vasodilataţia interesează toate tunicile colonului. La modificările amintite se adaugă necroza celulelor epiteliale şi depleţia celulelor caliciforme. Mucoasa este expusă invaziei bacteriilor intestinale, iar ţesuturile reacţionează prin migrarea leucocitelor polinucleare (Morson, 1971 a). Prezenţa infiltratului granulocitar în corion este considerată drept marcă a rectocolitei hemoragice active (Dick şi Grayson 1961; Flick şi colab., 1962; Gonzales-Licea şi Yardley, 1966). Cea mai timpurie leziune se instalează la baza criptelor Lieberkühn, unde neutrofilele traversează printre celulele epiteliului de înveliş şi se acumulează în lumenul glandular (Lumb, 1961). Celulele bazale sînt slab colorate, au citoplasma vacuolizată şi nucleii măriţi de volum şi hipercromi. Pe măsură ce necroza evoluează, se produc mici eroziuni care stabilesc continuitate între lumen şi submucoasă.

Acumularea de neutrofile, eozinofile, hematii, ser şi mucus în lumenul criptelor glandulare realizează aşa-numitele „abcese în cripte" (Fig. 2 şi 3). Ele sînt caracteristice, dar nu patogenomonice pentru rectocolita hemoragică (Lumb şi Protheroe, 1958; Warren şi Sommers, 1954). Importanţa abceselor criptice este apreciată de autori în mod diferit (Paulson, 1969). Astfel, după unii autori, aceste abcese ar reprezenta manifestări obişnuite în rectocolita hemoragică, reprezentînd leziunile primitive în această boală. Alţi autori consideră că, nefiind atît de frecvent întîlnite, aceste leziuni ar putea fi considerate drept fenomen secundar al bolii, rolul lor fiind de mică importanţă. În sfîrşit, o altă opinie susţine că interesarea glandelor sau criptelor Lieberkühn este o fază nespecifică a inflamaţiei.

Abcese criptice au fost găsite şi în gastrite, apendicite, dizenterie, boala Crohn şi în apropierea fistulelor rectale. Se consideră greşită atitudinea unor morfopatologi care stabilesc diagnosticul de rectocolită hemoragică numai pe prezenţa abceselor criptice, chiar dacă se întîlnesc mai frecvent şi în număr mai mare în această boală. Se pare că ele reprezintă factorul esenţial în dezvoltarea ulceraţiilor mai profunde şi a pseudopolipilor (Morson, 1968; Warren şi Sommers, 1954). Sînt afectate numeroase glande, pereţii lor se rup, conţinutul infectat se eliberează în submucoasă, realizînd ulceraţii întinse (Fig. 4). Acestea din urmă sînt foarte rareori netede, de obicei prezintă un aspect neregulat de ţesut necrotic, ţesut de granulaţie intens vascularizat, care sîngerează la cea mai mică atingere, şi celule inflamatorii dispersate printre fragmentele de epiteliu rămas viabil (Lumb, 1961).

Caracteristică pentru rectocolita hemoragică este interesarea exclusivă a mucoasei, submucoasa fiind rareori implicată. Valdes-Dapena (1964) consideră drept leziune caracteristică pentru rectocolită ulceraţia profundă şi localizată a criptelor glandulare care poate fi urmată de necroză întinsă a celulelor glandulare cu extinderea consecutivă a ulceraţiilor. După acest autor, necroza insulară a criptelor glandulare explică apariţia hemoragiilor punctiforme de pe suprafaţa mucoasei care apar la endoscopie în lipsa oricărei leziuni superficiale vizibile. O altă cale de formare a ulceraţiilor este răspîndirea conţinutului microbian în submucoasă, ceea ce ar duce la necroza mucoasei şi producerea aşa-numitelor abcese lacunare

Scanned with OKEN Scanner

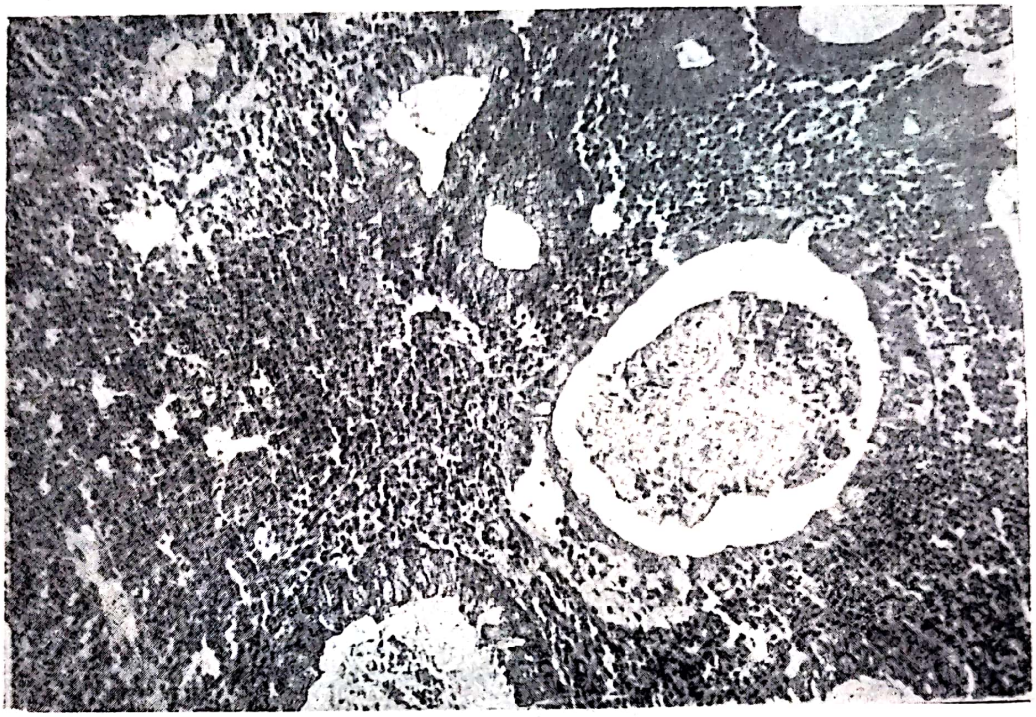


Fig. 3. — Rectocolită hemoragică în puseu acut. În centrul imaginii : abces criptic. Se observă glandele inegale, deformate, reduse şi infiltratul celular masiv. Coloraţie hematoxilină-eozină, ×90 (Clinica a III-a medicală, Cluj, Dr. A. Ban).

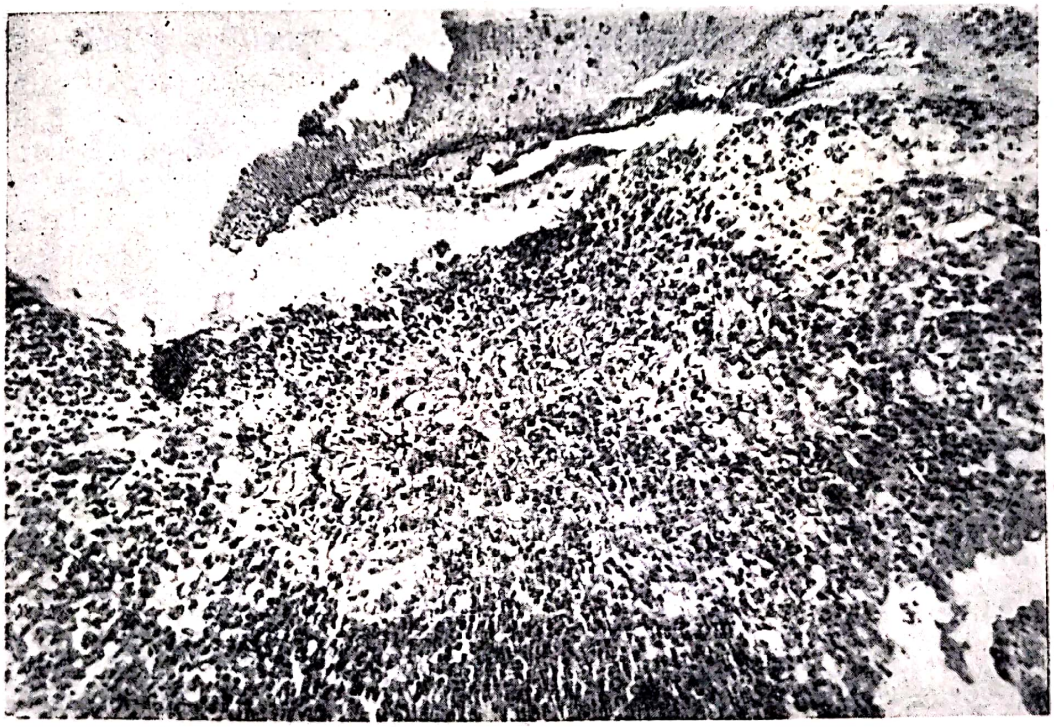


Fig. 4. — Rectocolită hemoragică în puseu acut. Se observă necroza şi ulceraţia extinsă şi profundă a mucoasei, cu dezorganizarea completă a structurii printr-un infiltrat leucocitar masiv. Coloraţie hematoxilină-eozină. ×90 (Clinica a III-a medicală, Cluj, Dr. A. Ban).

Scanned with OKEN Scanner

(Lumb şi Protheroe, 1955). În majoritatea cazurilor ulceraţiile sînt limitate în profunzime la nivelul muscularei mucoasei sau deasupra acesteia (Lumb, 1961). Procesul inflamator sau ulcerativ nu ajunge la muscularis propria decît în dilataţia acută toxică a colonului (Morson, 1971a; Roth şi colab., 1959).

În puseele fulminante se constată o necroză întinsă a mucoasei, cu congestie masivă şi edem pronunţat la nivelul insulelor de mucoasă restantă, şi o inflamaţie transmurală (Morson, 1971b); submucoasa este ulcerată, iar stratul muscular este acoperit doar de un înveliş fin de ţesut de granulaţie puternic vascularizat. Fibrele tunicii musculare subţiate sînt separate între ele de exudat inflamator. La acest nivel se pot dezvolta perforaţii intestinale. Corionul este edemaţiat, hiperemiat, hemoragic şi cu infiltrat de celule inflamatorii. În zonele superficiale de mucoasă exudatul inflamator conţine numai neutrofile, pe cînd în profunzime se găsesc limfocite, plasmocite şi rare eozinofile. Numărul disproporţionat de mare al eozinofilelor în puseul rectocolitic este expresia unei necroze masive (Bercovitz şi Sommers, 1966). La 50—80% din cazurile de rectocolită în puseu acut se constată numeroase eozinofile la nivelul mucoasei rectale. Ele se reduc pînă la dispariţie în urma tratamentului hormonal şi odată cu intrarea în remisiune (Binder, 1970; Riis şi Anthonisen, 1964; Wright şi Truelove, 1966a).

Pseudopolipii pot îmbrăca mai multe forme (Lumb, 1961): resturi zdrenţuite de mucoasă care au rămas după ulceraţii întinse, cu edem, congestie şi infiltrat inflamator în corion; pseudopolipii granulomatoşi, întîlniţi mai rar, mici, compacţi şi neacoperiţi de mucoasă; pseudopolipii micşti — cel mai frecvent întîlniţi — care includ ţesut de granulaţie intim amestecat cu resturile de mucoasă în care se află glande Lieberkühn destinse şi pline cu puroi; polipii adenomatoşi apar cu totul ocazional ca urmare a unei hiperplazii active a elementelor mucoasei. După Dukes (1954) în rectocolita hemoragică se disting trei tipuri de polipi: proeminenţe edematoase ale mucoasei care îmbracă un aspect polipoid, polipi formaţi din ţesut de granulaţie acoperit de un strat de mucoasă şi polipi alcătuiţi din ţesut conjunctiv cu un înveliş de epiteliu glandular. Pseudopolipii reprezintă o modalitate de manifestare locală a bolii, expresie a unui fenomen de „supraregenerare" sau „regenerare exuberantă" (Stănescu şi Dejica, 1973). Structura pseudopolipilor este diferită: pseudopolipii mici sînt constituiţi din ţesut de granulaţie cu înveliş de mucoasă redus, iar cei mari, pedunculaţi, sînt formaţi îndeosebi din glande hiperplastice (Bargen, 1969). Din punct de vedere histologic pseudopolipii se încadrează în leziunile de tip regenerativ, cu celule incomplet maturizate şi funcţii enzimatice deficitare. Infrastructural, se remarcă o bogăţie a ribozomilor, mitocondriilor mici şi spaţiilor intercelulare lărgite (Boicescu, 1969).

La modificările histologice amintite, în puseul acut se mai poate adăuga reducerea sau dispariţia stratului reticular subepitelial şi absenţa macrofagelor PAS-pozitive în mucoasa rectală (Donnellan, 1966; Donnellan şi Beal, 1966). În schimb, acest tip de macrofage este constant în puseele severe de rectocolită. Numărul mastocitelor este neobişnuit de mare în corion, submucoasă şi musculara intestinului gros (Bercovitz şi Sommers, 1966; Boicescu, 1969; McAuley şi Sommers, 1961; Sommers, 1966). Există o corelaţie între numărul acestor celule şi stadiul evolutiv al bolii. Degranularea mastocitelor este mai obişnuită în rectocolită decît în alte

Scanned with OKEN Scanner

colopatii, fiind urmată de eliberare de histamină, heparină şi enzime proteolitice, factori implicaţi în apariţia hemoragiei şi ulceraţiilor. Conţinutul în histamină al mucoasei rectale se corelează cu numărul eozinofilelor de la acest nivel. Binder şi Hvidberg (1967) au găsit concentraţii ridicate de histamină la bolnavii cu rectocolită hemoragică la care s-au evidenţiat numeroase eozinofile în exudatul inflamator rectal; la bolnavii fără eozinofilie locală cantitatea de histamină era în limitele normale. Autorii consideră acumularea de histamină şi eozinofile drept expresia unei reacţii alergice a mucoasei intestinale.

Una din particularităţile histologice semnificative ale rectocolitei hemoragice este absenţa — relativ frecvent semnalată — a fibrozei (Morson, 1968). Pe prim plan se află inflamaţia de tip exudativ — chiar în cazurile cronice de evoluţie îndelungată — care nu duce la formarea ţesutului de granulaţie cu fibroză. Se observă o creştere a cantităţii de colagen în zona superficială a mucoasei, îndeosebi în rect, dar aceasta este redusă cantitativ chiar în formele severe şiprelungite ale bolii. Lipsa transformării conjunctive a mucoasei, chiar în rectocolitele cu evoluţie îndelungată (Boicescu, 1969) permite afirmaţia că absenţa fibrozei este un element caracteristic rectocolitei hemoragice.

b) *Faza subacută* sau semiactivă a rectocolitei hemoragice poate preceda exacerbările sau remisiunile bolii (Paulson, 1969). Distincţia dintre stadiul subacut şi cronic activ se referă mai mult la durata fazei clinice active. Nu există diferenţe histologice specifice. Infiltratul celular al mucoasei şi submucoasei este mai puţin pronunţat decît în puseul acut. Spre deosebire de faza activă, în faza subacută predomină limfoplasmocitele iar neutrofilele nu revin încă la valorile normale. Coexistă leziunile distructive şi reparatoare, aşa încît o singură biopsie poate demonstra toate stadiile, de la ulceraţiile de diferite întinderi într-o arie, la regenerarea epiteliului în alta. Epitelizarea se caracterizează prin apariţia unor celule turtite, ce provin din criptele glandulare indemne adiacente, putîndu-se realiza reconstituirea completă a mucoasei (Lumb şi Protheroe, 1955). Hemoragiile sînt rare, submucoasa şi musculara mucoasei sînt de obicei indemne, dar în unele cazuri se poate întîlni o minimă infiltraţie celulară şi o reacţie fibroasă (Matts, 1961).

c) În *faza inactivă*, de remisiune, aspectul histologic poate fi astfel schematizat (Paulson, 1969): deşi mucoasa este intactă, uneori cu celule aplatizate şi membrana bazală îngroşată, arhitectonica este tulburată, glandele apar inegale, deformate, dilacerate, aglomerate şi reduse la număr (Flick şi colab., 1962; Gear şi Dobbins, 1968; Lumb, 1961) (Fig. 5). Uneori pot fi întîlnite zone de epiteliu „îngropat" în submucoasă (Lumb, 1961); celulele caliciforme pot fi mai multe decît în mucoasa normală, relaţia structură-funcţie se menţine deoarece în această fază a bolii producţia de mucus este excesivă. Cea mai constantă modificare în primele zile ale remisiunii este infiltrarea masivă a corionului cu celule rotunde şi rărirea granulocitelor (Dick şi Grayson, 1961). Odată cu reducerea celularităţii îşi fac apariţia numeroşi foliculi limfoizi hiperplazici care ar explica aspectul granular al mucoasei evidenţiat la examenul endoscopic (Lumb şi Protheroe, 1955). Uneori, arhitectura mucoasei revine după puseul acut la un aspect complet normal, infiltratul celular fiind absent, constatare făcută după remisiuni îndelungate la rectocolitici acuzînd pusee uşoare şi rare (Gear şi Dobbins, 1968; Kintner şi colab., 1965; Truelove şi colab., 1955).

Scanned with OKEN Scanner

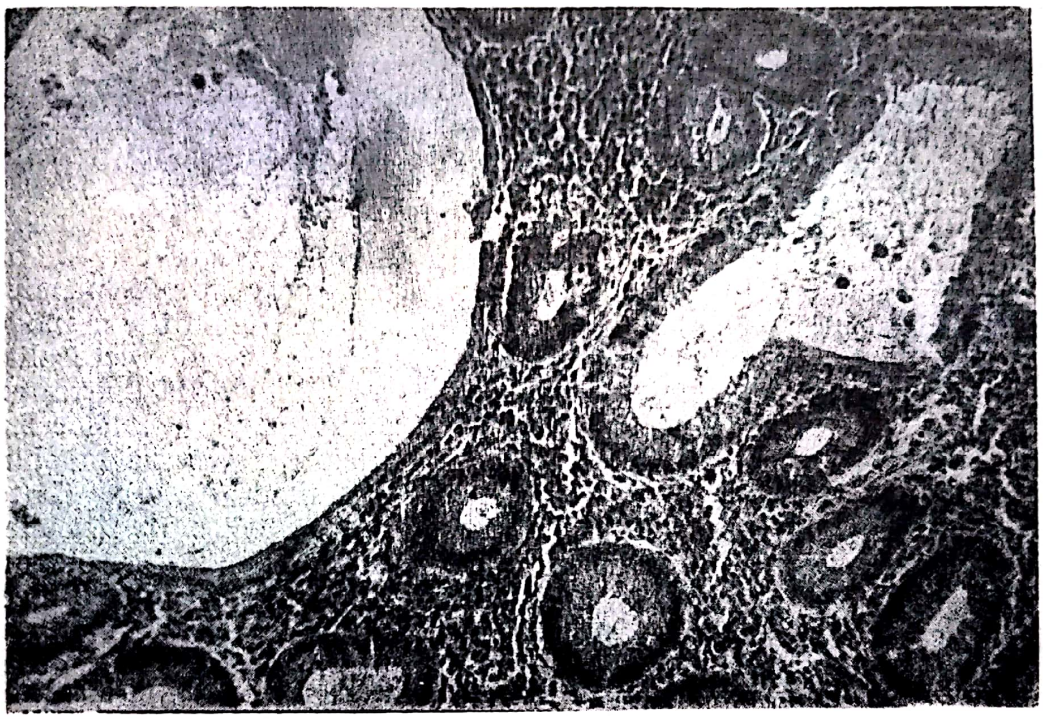


Fig. 5. — Rectocolită hemoragică în fază de remisiune. Se observă glandele inegale, deformate, unele prezentînd dilatație microchistică. Infiltrat limfoplasmocitar în interstiţiu. Colorație hematoxilină-eozină. ×90.

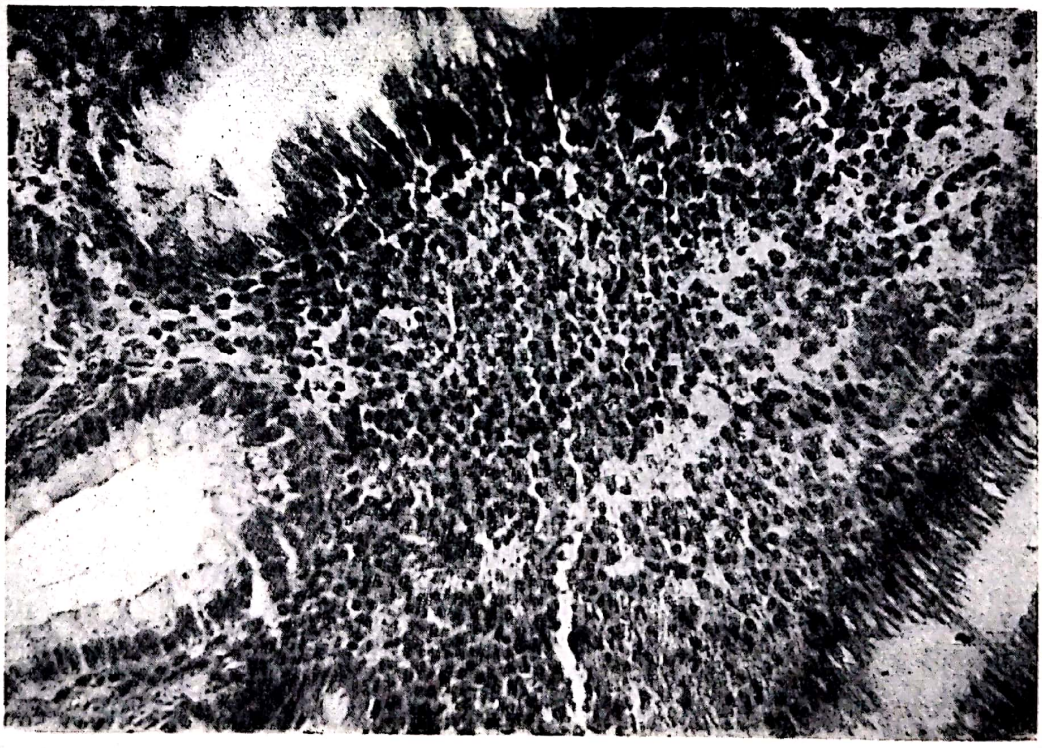


Fig. 6. — Rectocolită hemoragică cronică. Infiltrat limfoplasmocitar masiv, care disociază glandele cu structură păstrată. Colorație hematoxilină-eozină. ×90 (Clinica a III-a medicală, Cluj, Dr. A. Ban).

Scanned with OKEN Scanner

d) În *rectocolita cronică* intensitatea modificărilor depinde de severitatea puseelor acute (Morson, 1968; Morson, 1971a). Mucoasa este mult subțiată, atrofică, cu celule plate, dar există o restaurare completă sau aproape completă a continuității epiteliului (Fig. 6). Repopularea mucoasei cu celulele caliciforme se face numai parțial. În corion există un exces de limfocite, plasmocite și eozinofile; neutrofilele pot lipsi sau pot fi prezente numai în abcesele criptice. Foliculii limfoizi ai mucoasei sînt numeroși și hiperplazici, cu deosebire la nivelul rectului. Submucoasa este de aspect normal sau prezintă un oarecare infiltrat plasmocitar care se întinde pînă sub musculara mucoasei. Nu rareori se observă și o modificare moderată a anatomiei submucoasei. Nici în aceste stadii evoluate ale rectocolitei nu găsim fibroză la nivelul peretelui intestinal sau chiar dacă există, gradul ei este minim. După Watson și Roy (1960), metaplazia celulelor Paneth la baza criptelor glandulare constituie un indiciu de evoluție îndelungată a rectocolitei, afirmație confirmată ulterior de numeroși autori (Paterson și Watson, 1961; Sommers, 1966; Verity și colab., 1962). În formele cronice se constată frecvent înmulțirea celulelor ganglionare din plexul nervos al lui Meissner și mai rar o discretă hiperplazie a nodulilor din constituția plexului Auerbach (Martin și colab., 1968).

Morson (1971a) subliniază că modificările fazei active se pot suprapune pe o mucoasă care prezintă semne de evoluție cronică. Două din cele mai importante trăsături care indică aceasta sînt congestia vasculară și abcesele criptice. De aceea nu se poate face o demarcare netă între puseul acut și faza activă a unei rectocolite cronice. Aspectul microscopic depinde de severitatea puseului și de durata evoluției bolii. Teoretic, drept stadiu acut „pur" poate fi considerat numai primul puseu (Gonzales-Licea și Yardley, 1966).

Leziunile inițiale în rectocolita hemoragică au fost bine studiate cu ajutorul microscopiei optice și al examenelor ultrastructurale, demonstrîndu-se nespecificitatea acestora (Boicescu, 1969; Donnellan, 1966; Gonzales-Licea și Yardley, 1966; Lumb și Protheroe, 1958; Lumb, 1961). La unii copii care prezentau de cîteva săptămîni simptome de rectocolită cu aspect endoscopic normal, dar care au dezvoltat ulterior leziuni ulcerative nete, singurele modificări histologice au fost degenerarea fibrelor de reticulină care alcătuiesc membrana bazală, dilatarea capilarelor și infiltratul cu celule rotunde din corion; dintre acestea numai prima este constantă (Donnellan, 1966). Se afirmă că cea mai timpurie manifestare patologică evidențiabilă microscopic în rectocolita hemoragică este fragmentarea nucleilor și necrobioza celulelor epiteliale (Bercovitz și Sommers, 1966; Lumb și Protheroe, 1955).

Prin utilizarea colorațiilor diferențiate s-a observat afinitatea redusă a stratului reticular față de reactivul PAS. La microscopul electronic fibrele reticulinice pot apărea normale la început, ca apoi să dispară treptat. Membrana bazală a epiteliului și capilarelor rămîne vizibilă chiar după dispariția reticulinei. Înmulțirea capilarelor de la suprafață este o altă modificare timpurie. Acestea sînt mai dilatate și adesea golite de hematii, dar structura endoteliului este păstrată. Donnellan (1966) consideră că modificările capilarelor sînt primitive, similare cu acelea descrise în inflamația alergică experimentală, în care ocluzia vasculară distală duce la dilatarea capilarelor și scăderea marcată a umplerii cu hematii. Ipoteza este sprijinită de faptul că atunci cînd se constată tulburările vasculare amintite, se observă, simultan și constant, un infiltrat limfoplasmocitar,

Scanned with OKEN Scanner

dispus adesea în jurul vaselor, proporţional cu severitatea modificărilor capilare. Pe de altă parte, în unele secţiuni apar infiltrate eozinofilice. În afară de celularitatea bogată, în profunzimea corionului s-a putut evidenţia un edem moderat şi o discretă extravazare a hematiilor.

Epiteliul de suprafaţă, în care se realizează mai tîrziu ulceraţiile mucoasei, este aproape normal în fazele iniţiale. Alterările morfologice de la acest nivel sînt strîns legate de modificările vasculare amintite. Se poate observa micşorarea dimensiunii celulelor, creşterea spaţiului intercelular şi uneori vacuolizarea lor bazală. Microvilii sînt uneori reduşi ca număr şi mărime. În fazele iniţiale celulele epiteliului glandular sînt de aspect normal. Celelalte modificări ultrastructurale sînt inconstante şi nespecifice.

Donnellan şi Beal (1966) fac unele speculaţii interesante cu privire la dinamica modificărilor histologice timpurii din mucoasa colonului la rectocolitici : în urma degradării stratului reticulinic care alcătuieşte membrana bazală, se reduce fluxul sanguin de la nivelul mucoasei, probabil ca rezultat al şuntării acesteia. Edemul stromei şi infiltratul celular al corionului duc la rîndul lor la instalarea anoxiei celulare şi aglutinarea trombocitelor. Se realizează astfel obliterarea capilarelor, apoi microinfarcte şi în cele din urmă ulceraţii.

RECTOCOLITA HEMORAGICĂ ŞI CANCERUL DE COLON. În capitolul 3 sînt detaliate variatele aspecte ale relaţiei dintre rectocolită şi cancerul colonului. În cele ce urmează prezentăm unele aspecte morfopatologice şi histogenetice cu implicaţiile lor diagnostice.

Cancerul de colon care se dezvoltă la rectocolitici are trei caracteristici morfopatologice (Morson, 1968). Astfel, în pînă la 25% din cazuri, acest cancer prezintă localizări multiple, incidenţă de două ori mai mare comparativ cu cancerul de colon apărut la populaţia generală (Bargen şi Gage, 1960 ; Hinton, 1966 ; Moertel şi colab., 1958). Valdes-Dapena (1964) găseşte tumori multiple la 4 din cele 11 cazuri studiate. A doua caracteristică se referă la aspectul macroscopic. În acest sens cancerul de colon la rectocolitici poate fi polipoid, ulcerat sau stenozant, este slab demarcat şi redus ca volum, ceea ce îngreunează diagnosticul radiologic şi deseori impune o căutare laborioasă chiar la necropsie. Mucoasa din jur este subţiată, atrofică, aspră, dar nu mult diferită faţă de mucoasa de la nivele mai îndepărtate. A treia particularitate este legată de aspectul microscopic al cancerului de colon dezvoltat la rectocolitici. Astfel, histologic, tumora este puţin diferenţiată şi are un aspect intens secretor, ceea ce conferă malignitatea sa deosebită comparativ cu evoluţia mai lentă a cancerului de colon apărut la persoanele fără antecedente rectocolitice (Hinton, 1966 b).

Morson (1968) consideră că există două varietăţi de modificări precanceroase în rectocolita hemoragică şi insistă asupra noţiunii de „stare precanceroasă" în această boală. El menţionează tipul polipoid şi tipul atrofic, diferenţele fiind macroscopice, iar aspectul histologic acelaşi. Tipul polipoid este similar adenoamelor solitare şi papiloamelor viloase, deşi există unele deosebiri. Polipii sînt aproape întotdeauna multipli, dar nu atît de numeroşi ca polipii inflamatori (pseudopolipii) ; sînt sesili, acoperiţi de o mucoasă cu suprafaţă viloasă sau papilară. Mucoasa este săracă în celule caliciforme, iar nucleii sînt stratificaţi, de formă neregulată, hipercromi şi prezintă mitoze multiple. O altă trăsătură a multor

Scanned with OKEN Scanner

polipi precancerоşi din rectocolita hemoragică este prezenţa elementelor inflamatorii evidente care se continuă cu leziunile inflamatoare ale mucoasei din jur. De aceea este uneori dificilă diferenţierea acestor polipi de pseudopolipi. Cel mai adesea modificările precanceroase sau neoplazice la rectocolitici apar pe o mucoasă atrofică (Goldgraber şi colab., 1960; Goldgraber, 1965; Morson, 1968). Aceasta este mai îngroşată, prezintă pseudostratificări ale epiteliului cilindric glandular, atipii celulare şi nuclei mai mari, hipercromi, cu activitate mitotică intensă.

Pe piesele rezecate intraoperator modificările precanceroase ale mucoasei apar la diferite niveluri ale colonului. Unii bolnavi cu rectocolite extinse şi evoluţie îndelungată prezintă aceste aspecte ale mucoasei mai ales la nivelul colonului distal şi al rectului, evidenţierea acestora făcîndu-se de obicei doar bioptic (Morson şi Pang, 1967).

CAPITOLUL 2

ETIOPATOGENEZA RECTOCOLITEI HEMORAGICE

În ultimii ani au fost efectuate numeroase cercetări în vederea lămuririi etiopatogenezei rectocolitei hemoragice. Cu toate acestea, cauza bolii a rămas pînă azi necunoscută (Kirsner, 1971; Kraft şi Kirsner, 1971a; Paulson, 1969; Perlmann şi Broberger, 1969; Roth, 1964; Truelove şi Jewell, 1975). Sîntem de părere că este mai potrivit să se afirme că etiopatogeneza acestei maladii este încă neprecizată, dat fiind că treptat se face tot mai multă lumină în desişul ipotezelor care au circulat de-a lungul anilor (Dejica, 1972).

Încercarea de a face un „recensămînt" exact al tuturor concepţiilor etiopatogenetice ale rectocolitei hemoragice este temerară. De o jumătate de secol încoace, aproape toate teoriile „la modă" au fost aplicate la această boală (Bernier şi Terris, 1965). Multitudinea lor a împiedicat pe unii autori să facă o clasificare a factorilor etiopatogenetici (Harrison, 1965a; Kraft şi Kirsner, 1971; Paulson, 1969).

Roth (1964) enumeră cinci categorii de factori etiologici: infecţia (bacterii, virusuri, fungi), agresiunea enzimatică (mucinaze, proteaze), deficitul de substanţe protectoare locale, alergia şi hipersensibilitatea şi în fine tulburările psihoviscerale. Gheorghiu şi colab. (1975) îi rezumă mai recent la trei categorii de factori: constituţionali, psihodinamici şi imunologici.

Unii autori grupează concepţiile etiopatogenetice. Astfel, Bernier (1968) dezvoltă patru teorii principale: microbiană, alergică-alimentară, psihopatologică şi autoimună. Truelove şi Jewell (1975) sînt adepţii teoriilor infecţioasă, nutriţională, psihosomatică şi imunologică. Alţi autori (De Dombal şi colab., 1969; Wright, 1970) comentează ipotezele infecţioasă, alergică, autoimună, psihosomatică, deficienţa nutriţională şi enzimatică. În fine, există şi grupări mai restrînse; teoriile infecţioasă, alergică-imunologică şi psihopatologică (Leutenegger şi Coudoux, 1970).

În lipsa unei concepţii unitare unanim admise, considerăm necesară prezentarea tuturor ipotezelor, atît a celor care s-au impus în ultimii ani, cît şi unele mai vechi care în parte şi-au pierdut din însemnătate. Vom detalia principalii factori incriminanţi. Fără să acceptăm în mod exclusiv vreuna din teoriile amintite, trebuie totuşi să admitem că ele conţin drept numitor comun următorii factori care pot interveni în instalarea şi dezvoltarea bolii: genetic, infecţios, enzimatic, psihosomatic şi imunologic.

Scanned with OKEN Scanner

FACTORUL GENETIC

Ereditatea şi factorii constituţionali par a juca un rol demn de luat în considerare în dezvoltarea rectocolitei hemoragice (Avery Jones şi colab., 1968). Există părerea general acceptată că incidenţa rectocolitei hemoragice este mai mare la rudele bolnavilor decît la restul populaţiei (Almy şi Sherlock, 1966; Houghton şi Naish, 1958; Kirsner şi Spencer, 1963; Kirsner, 1970; Morris, 1965). Studiind 100 bolnavi cu colopatie inflamatorie de origine necunoscută, Paulson (1969) a găsit la 11 dintre aceştia antecedente eredocolaterale rectocolitice. O statistică efectuată în SUA a arătat că peste 15% din rectocolitici au mai mult de un membru de familie suferind de această boală (Kirsner, 1970). Investigînd 646 de bolnavi cu rectocolită hemoragică şi boală Crohn, acelaşi autor (1971) a descoperit că la 113 (17,5%) dintre aceştia, cele două boli erau familiale. Procentul amintit contrastează evident cu acela de 4% găsit la un grup de control. În Danemarca, din 152 de rectocolitici studiaţi prospectiv, la opt s-a găsit rectocolită hemoragică în familie (Binder şi colab., 1966). O sinteză efectuată de Morris (1965) a totalizat 160 de familii în care rectocolita hemoragică a fost întîlnită la mai mult de un membru de familie, în una din familii boala fiind descrisă la opt membri din trei generaţii.

Incidenţa familială crescută a rectocolitei hemoragice sugerează o susceptibilitate individuală determinată genetic (De Dombal şi colab., 1969; Kirsner şi Palmer, 1954). Studiul pedigriurilor a demonstrat că boala nu este o moştenire simplă sau legată de sex (Almy şi Sherlock, 1966). Predispoziţia la rectocolită hemoragică, cu deosebire a bolii care apare la tineri, reflectă mai probabil, o moştenire poligenică (Almy şi Sherlock, 1966; Burch şi colab., 1969).

Studiile genetice convenţionale efectuate în rectocolita hemoragică sînt rare. Cîteva evaluări standard ale cromozomilor şi cariotipului cercetate în celulele mucoasei rectale nu au demonstrat modificări deosebite la bolnavii cu rectocolită hemoragică (Kirsner, 1970). Nu a fost găsită o distribuţie particulară a antigenilor sistemului ABO la aceşti bolnavi (Paulson, 1969).

Susceptibilitatea la rectocolită hemoragică este probabil expresia unei „hiperreactivităţi" a mucoasei colonului faţă de diferiţi factori infecţioşi, stresuri emoţionale etc. (Kirsner, 1970). În cele ce urmează, se va arăta că apare plauzibilă o predispoziţie genetică pe linia unei reactivităţi imunologice particulare a organismului.

Agregarea familială poate avea o cauză genetică, dar poate fi şi cîştigată în urma acţiunii constante a unor factori de mediu asupra membrilor de familie din mai multe generaţii (Avery Jones şi colab., 1968). Dintre aceşti factori se acordă importanţă înţărcării timpurii, obişnuită în multe familii din SUA, Anglia şi ţările scandinave, unde boala este mult mai frecventă (Acheson, 1961). Dispunem de dovezi suficiente în prezent care atestă că unele familii şi grupuri etnice prezintă o susceptibilitate crescută la îmbolnăvire (Singer şi colab. 1971).

Almy şi Sherlock (1966) consideră că agregarea familială din rectocolita hemoragică este o realitate, dar „aspectul sau semnificaţia influenţelor genetice nu pot fi încă definite".

Scanned with OKEN Scanner

FACTORUL INFECȚIOS

În urmă cu peste 20 de ani, circula foarte mult ideea că rectocolita hemoragică este o formă aberantă de dizenterie bacteriană. Această opinie se sprijinea pe studiile efectuate de Felsen care raportase dezvoltarea „colitei ulceroase cronice" la 25 persoane suferind de dizenterie bacilară (Paulson, 1969). Trecerea dizenteriei acute (epidemice) într-o formă cronică, clinic asemănătoare cu rectocolita hemoragică, a fost constatată într-un procent de 1 pînă la 5%. Deoarece shigellele dispar în 7—10 zile de la instalarea dizenteriei acute, absența bacililor în coproculturile bolnavilor cu rectocolită hemoragică, precum și lipsa elementului epidemic în această boală, nu au putut înlătura rolul infecției ca factor etiologic.

Proba terapeutică a demonstrat de mult ineficiența antibioticelor cu spectru larg în rectocolita hemoragică spre deosebire de efectele favorabile obținute în dizenteria bacilară. Pînă în prezent, nu s-au putut aduce dovezi pertinente asupra intervenției shigellelor în etiologia rectocolitei hemoragice, numărul bolnavilor fără antecedente dizenterice fiind precumpănitor.

Bargen a descris în 1924 un diplococ, izolat de la 4/5 din bolnavii de rectocolită hemoragică. Acest autor a reușit să producă leziuni similare bolii umane prin injectarea diplococului la animalele de experiență și a reușit chiar prepararea unui vaccin, care s-a dovedit de o oarecare eficacitate la rectocolitici. Ulterior, s-a demonstrat că acest diplococ este prezent și la persoanele sănătoase.

Stafilococul auriu hemolitic, Entamoeba histolytica, betatoxina Clostridiumului welchii tip F, mycoplasma, virusul limfogranulomului veneric, unele enterovirusuri și ciuperci (Histoplasma capsulatum, Geotrichium) au fost izolate din scaunul bolnavilor cu rectocolită hemoragică. Cercetări repetate au arătat că aceste microorganisme se găsesc la numeroase persoane indemne de boala intestinală. Tipurile de bacterii intestinale aerobe și anaerobe sînt aceleași la rectocolitici și la persoanele sănătoase, deși la primii acești germeni sînt mai numeroși (Cooke, 1967). Cercetarea florei intestinale este deosebit de dificilă, datorită prezenței unor constituenți ai germenilor în structura peretelui intestinal, precum și din cauza incorporării virusurilor în nucleoproteinele celulelor epiteliului mucoasei (Dulbecco, 1969).

Cooke (1968) a dovedit producerea endointestinală a hemolizinelor și necrotoxinelor și a demonstrat proprietățile citotoxice ale unor tulpini de Escherichia coli izolate din fecalele rectocoliticilor. Deoarece fenomenele amintite nu au fost întîlnite și la martori, aceste cercetări au atras pentru prima dată atenția asupra unei posibile acțiuni patogene exercitate de unele microorganisme considerate în mod obișnuit drept nepatogene, precum și asupra unor implicații imunologice ale acestora.

Este incontestabil că prezența infecției nespecifice în cursul desfășurării bolii constituie un element important în întreținerea și dezvoltarea leziunilor rectocolitice.

FACTORUL ENZIMATIC

În urmă cu aproape 30 de ani, Meyer și colab. (cit. de Goligher și colab., 1968) au emis părerea că leziunile din rectocolita hemoragică apar ca urmare a îndepărtării mucusului de pe suprafața epiteliului intestinal

Scanned with OKEN Scanner

sub acţiunea unor enzime mucolitice, ceea ce ar permite agresiunea bacteriilor din lumen. Autorii au presupus că la nivelul mucoasei se produc cantităţi mari de lizozim, mucinază sub acţiunea căreia se digeră mucusul protector şi care se întîlneşte şi la persoanele sănătoase.

În favoarea ipotezei care incriminează intervenţia unei enzime mucolitice s-au adus două argumente. Primul se referă la concentraţia enzimei care a fost găsită cu mult mai mare în scaunul bolnavilor, comparativ cu persoanele sănătoase : 11, respectiv sub cinci unităţi. Al doilea argument este titrul lizozimului care creşte în puseele de activitate ale bolii şi scade odată cu intrarea în acalmie. Titrul lizozimului fecal reflectă prezenţa procesului inflamator la nivelul colonului şi este considerat un indicator util pentru aprecierea activităţii bolii (Paulson, 1969).

Constatările făcute în legătură cu concentraţia lizozimului nu au putut însă preciza dacă boala este cauzată de „agresiunea" lizozimului sau dacă concentraţia crescută a enzimei este consecutivă leziunilor inflamatorii intestinale. Ulterior, s-a demonstrat că titrul ridicat al enzimei se corelează cu cantitatea de puroi din scaun. Pe de altă parte, inhibiţia prelungită a lizozimului efectuată cu ajutorul unui detergent (Aerosol OT) la bolnavii aflaţi în puseu acut, produce scăderea promptă a concentraţiei fecale a enzimei, însă nu influenţează evoluţia bolii (Sammons, 1951).

S-au făcut multe speculaţii cu privire la rolul mucusului protector de la nivelul epiteliului intestinal în etiopatogeneza rectocolitei hemoragice. Unii autori au considerat că reducerea cantitativă a mucusului favorizează agresiunea bacteriilor endointestinale. Alţii au incriminat o modificare a calităţii mucusului protector. Soergel şi Ingelfinger (1964) au demonstrat că la rectocolitici nu există deosebiri calitative ale glucidelor şi proteinelor mucusului rectal, faţă de mucusul de la alte niveluri (nazal, cervical şi urinar). De asemenea, nu a fost observat un comportament chimic şi imunologic particular, comparativ cu mucusul recoltat de la persoane sănătoase.

Colonul normal posedă o remarcabilă putere de apărare faţă de invazia bacteriilor şi faţă de alţi factori nocivi. În rectocolita hemoragică nu s-au putut aduce dovezi concludente cu privire la lipsa unei „substanţe protectoare" în structura mucusului sau mucoasei intestinale, care să predispună la ulceraţii şi infecţie (Kirsner, 1970). Rolul lizozimului, şi poate al unor enzime încă neidentificate, nu poate fi exclus, îndeosebi în întreţinerea leziunilor rectocolitice.

FACTORUL PSIHOSOMATIC

În 1930, Murray, pornind de la constatarea la rectocolitici a unei imaturităţi emoţionale şi timidităţi, a emis ipoteza că boala ar avea la bază o tulburare psihosomatică (cit. de Paulson, 1969). Cîţiva ani mai tîrziu, Sullivan (cit. de Paulson, 1969) afirma că peste 75% din cazurile de rectocolită pot fi calificate ca avînd origine psihogenă. Acest autor vorbea de hipermotilitatea neurogenă a conţinutului enteric, care ar cauza o inflamaţie colică urmată de infecţie.

În ultimii 15 ani a fost readusă în actualitate concepţia psihosomatică în rectocolita hemoragică, atît în ceea ce priveşte aspectele de ordin patogenetic, cît şi implicaţiile terapeutice care decurg din acestea (Engel şi

Scanned with OKEN Scanner

Salzman, 1973; Esler şi Goulston, 1973; Feldman şi colab., 1967; Freyberger, 1969; Kollar şi colab., 1964). Se pot sintetiza următoarele argumente pentru intervenţia factorului psihosomatic în rectocolita hemoragică (Goligher şi colab., 1968:

— Unii bolnavi au un comportament psihic care îi face mai vulnerabili la stări conflictuale, realizînd un dezechilibru emoţional. La aceşti bolnavi, exacerbările rectocolitei apar adesea în urma traumelor psihice. La o parte dintre ei, o anamneză foarte scrupulos efectuată scoate în evidenţă stresuri emoţionale imediat premergătoare instalării primului puseu.

— Sentimentul de refulare este caracteristic bolnavilor de rectocolită.

— Există observaţii convingătoare care sugerează că factorii emoţionali pot fi implicaţi în menţinerea sau prelungirea unui puseu de rectocolită. S-a dovedit că stările de anxietate sau resentimentul prelungit se însoţesc de modificări multiple la nivelul colonului: creşterea tonusului şi presiunii endocolice, hipersecreţie de lizozim şi mucus vîscos, hiperemia mucoasei. Aceste fenomene sînt mai accentuate la rectocolitici decît la martori.

— Bolnavii cu rectocolită au o personalitate specifică caracterizată prin emotivitate, lipsa simţului umorului, anxietate, sensibilitate exagerată, introvertire sau, dimpotrivă, spirit revendicativ, tendinţa de a reacţiona la stresuri printr-un resentiment prelungit şi prin melancolie. La unii bolnavi se mai poate observa un oarecare infantilism, sentiment de dependenţă, egocentrism, pasivitate, nehotărîre.

Argumentele enumerate explică rezultatele uneori excelente obţinute exclusiv prin psihoterapie la unii bolnavi cu rectocolită hemoragică (Grance şi Wolff, 1951; O'Connor şi colab., 1964). S-a constatat că la bolnavii cu tonus ridicat, ameliorarea simptoamelor este mai rapidă, iar puseele uşoare se remit adeseori spontan, fără nici un tratament (Weinstock, 1962).

Mulţi clinicieni, îndeosebi gastroenterologi, au luat o atitudine critică faţă de concepţia psihosomatică, datorită unor constatări deosebite de cele ale psihiatrilor. Astfel, numai 9% din bolnavii urmăriţi la Colitis Clinic din Leeds au relatat că începutul bolii a fost legat de o traumă psihică (Goligher şi colab., 1968), comportamentul psihic al majorităţii bolnavilor nedeosebindu-se de acela al martorilor.

Este dificil de apreciat dacă manifestările psihice considerate specifice rectocolitei sînt rezultatul bolii sau constituie cauzele sale predispozante (Avery Jones şi colab., 1968). Tulburările emoţionale sînt frecvente la rectocolitici. Ele se instalează de cele mai multe ori după declanşarea bolii şi se amplifică cu timpul, datorită evoluţiei imprevizibile, adesea îndelungate, a îmbolnăvirii. În concluzie, faptul că factorii psihogeni pot fi incriminaţi în declanşarea şi persistenţa recăderilor rămîne incontestabil (Goligher şi colab., 1968).

FACTORUL IMUNOLOGIC

Concepţiile prezentate în paginile anterioare nu acoperă decît parţial realitatea fenomenelor care stau la baza patogenezei rectocolitei hemoragice. În ultimii ani, implicaţia perturbările imune a deschis un cîmp larg de investigaţii în aproape toate centrele care se ocupă de lămurirea mecanismelor instalării şi perpetuării leziunilor din rectocolita hemoragică.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetarea fenomenelor imunologice a luat o amploare deosebită începînd din 1955. De atunci, aproape toate lucrările cu privire la etiopatogeneza rectocolitei hemoragice au fost consacrate hipersensibilităţii de tip alergic sau mecanismelor autoimune. În ultimii 10 ani, numeroase articole au fost dedicate perturbărilor imune din această boală (Bernier şi Terris, 1965; Broberger, 1964; De Dombal şi colab., 1969; Ginsberg, 1971; Harrison, 1967; Kirsner, 1965, 1970; Kraft şi colab., 1962; Kraft şi Kirsner, 1966, 1968, 1971; Mackay, 1966; Perlmann şi Broberger, 1962, 1969; Perlmann şi colab., 1973; Shorter şi Shephard, 1975; Taylor şi Truelove, 1962; Truelove şi Jewell, 1975; Watson şi Bolt, 1968; Wright, 1970; Wybran, 1970).

Antigenele care pot incita reacţii de tip imun în rectocolita hemoragică sînt exogene (heteroloage) sau endogene (autoloage) (Harrison, 1965 a). Pornind de la aceste două categorii, Perlmann şi Broberger (1969) consideră că perturbările imunologice din această boală pot avea la bază două tipuri de reacţii, şi anume heteroimune şi autoimune.

Fenomenele heteroimune, Ideea că rectocolita hemoragică poate fi expresia unei stări de hipersensibilitate la nivelul mucoasei colonului a fost sugerată de următoarele constatări clinice şi experimentale (Goldgraber şi Kirsner, 1958):

— Există unele leziuni morfopatologice în rectocolită care se aseamănă cu acelea întîlnite în stările de hipersensibilitate, ca de exemplu în poliartrite sau în vascularitele de tip alergic.

— Rectocolita hemoragică se asociază adesea cu boli care au la bază un mecanism imunoalergic: eritem nodos, uveită, stomatită, edem angioneurotic, hipersensibilitatea la medicamente, rinită, eczemă, urticarie, edem Quincke, astm bronşic, artrite, etc. Frecvenţa febrei de fîn, a astmului bronşic şi a altor manifestări alergice la bolnavii cu rectocolită, cît şi la unii membri din familie, a sugerat intervenţia unui mecanism alergic, probabil determinat genetic (Binder şi colab., 1966). Se apreciază totuşi că numai 10% din bolnavii cu rectocolită hemoragică prezintă manifestări alergice (Paulson, 1969).

— Mucoasa rectocolitică umană, precum şi ileonul, participă la reacţiile alergice prin sensibilizare pasivă locală.

Deşi rectocolita hemoragică nu apare spontan la animale, boala fiind specifică omului, datele experimentale au furnizat constatări demne de reţinut. Astfel, s-a reuşit să se producă reacţii de tip Arthus (Goldgraber şi Kirsner, 1959a), Schwartzman (Goldgraber şi Kirsner, 1959b) şi Auer (Kraft şi colab., 1963) pe colon de iepure, demonstrîndu-se capacitatea colonului de a participa la reacţii imune diferite (Kirsner, 1961 a).

Fenomenele de hipersensibilitate la nivelul mucoasei colonului pot fi determinate de două tipuri de antigene exogene: alimentare şi microbiene (Bernier şi Terris, 1965; Harrison, 1965a; Kraft şi Kirsner, 1968; Perlmann şi Broberger, 1969).

a) *Antigenele alimentare* au fost incriminate ca factori etiologici în rectocolita hemoragică încă din 1925 (Andersen, cit. de Perlmann şi Broberger, 1969). S-a presupus că sub acţiunea unor antigene exogene (din lapte şi alte alimente) se declanşează un răspuns imunologic de tip reaginic şi au fost aduse argumente clinice şi de laborator în acest sens.

Date clinice. Andresen (cit. de Gunther şi colab., 1962) a investigat prin „regimuri de excludere" 50 de bolnavi cu rectocolită hemoragică.

Scanned with OKEN Scanner

Autorul a ajuns la concluzia că alergia alimentară este cauza bolii în 33 de cazuri, din care în 28 a fost incriminat laptele şi derivatele sale. Sarles şi colab. (1959) au evidenţiat că alergia este prezentă la 24 din 32 de bolnavi. O altă statistică apreciază că alergia alimentară este întîlnită la 45% din rectocolitici, alergenul principal fiind tot laptele, urmat de ouă, grîu, cartofi, ciocolată şi condimente (Rowe şi Rowe, 1954). Truelove (1961) şi Truelove şi Reynell (1965) notează o ameliorare netă a manifestărilor rectocolitice prin excluderea totală a laptelui din alimentaţia bolnavilor. Prin reintroducerea acestui aliment se declanşează adesea un puseu acut. Autorii au notat o corelaţie clinică între folosirea laptelui şi rectocolită la 13 din 200 de bolnavi (6,5%). Intoleranţa la lapte în această boală este mai frecventă, întrucît s-a observat că eliminarea lui din alimentaţie poate exercita o influenţă favorabilă asupra evoluţiei ulterioare la 20% din bolnavi (Wright şi Truelove, 1965 a), ameliorarea promptă a procesului inflamator rectosigmoidian fiind constatată morfologic (Taylor şi Truelove, 1961).

Cercetările au fost continuate pe două grupuri mari de rectocolitici, din care primul consumase lapte timp de un an, în timp ce al doilea avusese o alimentaţie lipsită de produse lactate (Wright şi Truelove, 1965). Recăderile au fost mai rare la bolnavii care nu au folosit lapte, reintroducerea acestui aliment fiind urmată prompt de un puseu acut.

Date de laborator. Există numeroase cercetări privitoare la alergia alimentară a bolnavilor cu rectocolită hemoragică. Pentru a dovedi existenţa unei baze imunologice a intoleranţei la unele alimente, Taylor şi Truelove (1961, 1964) au cercetat anticorpii faţă de proteinele laptelui şi glutenului la rectocolitici şi la un grup de control. Titrul anticorpilor faţă de cazeină, beta-lactogolobulină şi fracţiunea a III-a a glutenului este mai mare la rectocolitici comparativ cu alţi bolnavi. Aceste cercetări au fost confirmate parţial, fără a se reuşi evidenţierea la rectocolitici a unei proporţii mai mari a reacţiilor pozitive pentru anticorpi în comparaţie cu martorii sănătoşi. Titrul este însă semnificativ mai crescut la bolnavii cercetaţi (Davidson, 1961 ; Gray, 1961).

Unele observaţii au semnalat că rectocolita hemoragică este mai frecventă la persoanele care au fost înţărcate mai timpuriu (Acheson şi Truelove, 1961). Deoarece copii alimentaţi artificial manifestă reacţii pozitive mai frecvente şi un titru mai ridicat al anticorpilor antilapte comparativ cu cei care au supt la sîn (Gunther şi colab., 1962), s-a constatat că cei din prima categorie sînt mai susceptibili să facă rectocolită hemoragică. Afirmaţia nu a putut fi verificată de cercetările ulterioare (Dudek şi colab., 1965).

O altă serie de investigaţii au pus, în schimb, în evidenţă anticorpi antiproteine din lapte la 50% din persoanele sănătoase, în timp ce la bolnavii cu rectocolită hemoragică, titrul lor nu a fost găsit mai ridicat (Dudek şi colab., 1965 ; Jewell şi Truelove, 1972a). Pe de altă parte, titrurile anticorpilor luate individual nu se corelează cu starea clinică a bolnavilor respectivi şi nici cu tratamentul şi felul alimentaţiei (Wright şi Truelove, 1965b). Majoritatea copiilor care consumă lapte de vacă au anticorpi faţă de proteinele acestuia, dar nu acuză nici un simptom de intoleranţă (Peterson şi Good, 1963).

Merită să fie amintite rezultatele testelor de hipersensibilitate obţinute cu proteine alimentare. Rider şi Moeller (1962) au injectat extracte de lapte şi albuş de ou în mucoasa rectală la 20 de rectocolitici, imediat

Scanned with OKEN Scanner

după liniştirea puseului de activitate a bolii. La 16 dintre aceştia s-a obţinut o reacţie pozitivă, manifestată printr-o zonă eritematoasă de 1—2 cm diametru, apărută la cinci minute şi persistînd pînă la jumătate de oră. La persoanele de control nu a apărut nici o modificare locală. Pe biopsiile efectuate după 24 de ore, în zona eritematoasă s-a evidenţiat la aceşti bolnavi un infiltrat celular al submucoasei, bogat în eozinofile. Odată cu eliminarea proteinei respective din alimentaţie, 2/3 din bolnavii cu reacţie pozitivă au prezentat ameliorări nete. Brassine şi Radermecker (1969) au obţinut rezultate negative la 18 rectocolitici. Ele au fost explicate de concentraţiile prea scăzute de alergeni purificaţi, folosite la bolnavi care se aflau în plină remisiune. Testele pozitive trebuie privite totuşi cu oarecare rezervă, deoarece este cunoscută sensibilitatea exagerată a mucoasei rectocolitice la traume nespecifice (Truelove şi Jewell, 1975).

Wright şi Truelove (1966 b) dau următoarele explicaţii intoleranţei la lapte în rectocolita hemoragică : boala poate fi cauzată de o reacţie de hipersensibilitate, iar laptele de vacă poate fi alergenul incriminat ; alergia la lapte poate fi secundară şi poate avea un rol de seamă numai în permanentizarea bolii ; laptele are alţi constituenţi, care ar putea explica intoleranţa prin mecanisme nealergice. Într-adevăr, la unii rectocolitici s-a constatat intoleranţă la lactoză (Frazer şi colab., 1966 ; Pena şi Truelove, 1973) ; în fine, ultima explicaţie ar fi că laptele poate modifica flora intestinală.

Din datele prezentate nu putem trage concluzii satisfăcătoare, dar trebuie să reţinem faptul că laptele declanşează pusee de activitate la un număr important de rectocolitici (Samuelson şi Werner, 1966 ; Sarles şi colab., 1964 ; Wright şi Truelove, 1965a). Titrurile înalte ale anticorpilor antilapte ar putea fi mai degrabă un eveniment secundar leziunilor mucoasei (Watson şi Bolt, 1968). Intoleranţa la lactoză este şi ea consecutivă alterărilor epiteliului enteral, constatare făcută la unii bolnavi în timpul puseului acut (Jankey şi Price, 1969 ; Salem şi Truelove, 1965).

Cercetările efectuate de Good şi Rodey (1970) conchid că anticorpii circulanţi nu par să aibă semnificaţie etiopatogenetică în bolile intestinale difuze, existenţa lor exprimînd însă ruperea integrităţii barierei mucoasei intestinale şi deci posibilitatea absorbţiei unor constituenţi antigenici.

b) *Antigenele bacteriene* au fost mai puţin investigate ca factori alergizanţi ai mucoasei colonului. Kirsner şi Palmer (1954) au sugerat mai de mult că bacteriile pot fi implicate în patogeneza rectocolitei hemoragice nu ca agenţi infecţioşi direcţi, ci ca inductori ai unei stări de hipersensibilitate la nivelul mucoasei intestinale. Autovaccinurile preparate din germeni izolaţi de la rectocolitici (Roberti, 1960) şi administrate intradermic la aceşti bolnavi au dus la apariţia inconstantă a unui eritem local, reacţie apropiată de fenomenul Sanarelli-Schwartzman, care este însă lipsit de specificitate. Administrarea intradermică a Escherichiei coli 014, 0119 şi 0119 : B14 determină reacţii pozitive nu numai la rectocolitici, ci şi la persoane sănătoase (Fink şi Mais, 1968). Importanţa antigenelor bacteriene nu poate fi neglijată — după cum vom vedea — datorită comunităţii antigenice cu constituenţii mucoasei colonului.

c) *Alte antigene.* Rowe şi colab. (1955) au urmărit şase bolnavi cu rectocolită hemoragică, la care manifestările intestinale erau legate de expunerea la polen. Aceste constatări au însă un caracter cu totul sporadic.

Scanned with OKEN Scanner

Ele merită să fie menţionate numai în măsura în care dovedesc capacitatea mucoasei intestinale de a realiza reacţii de hipersensibilitate faţă de antigene cu totul străine tractului digestiv.

Stigmatul umoral cel mai comun al alergiei este eozinofilia circulantă. Eozinofilele funcţionează ca transportor al antigenului (alergenului) spre celulele formatoare de anticorpi (Speirs şi Speirs, 1964) şi ca fagocite ale granulelor mastocitare (Welsh şi Greer, 1959). Riisager (1959) a determinat cantitativ eozinofilele sanguine la 12 rectocolitici în puseu de activitate şi la 12 bolnavi în fază de acalmie. La primul grup, valorile depăşeau în mod semnificativ limita superioară a nivelului constatat la persoanele sănătoase. Tratamentul cu glucocorticoizi a scăzut la normal eozinofilele la toţi bolnavii la care se înregistraseră cifre ridicate. Această observaţie a fost confirmată ulterior de numeroase cercetări (Diaconescu, 1970; Juhlin, 1963 b; Riis şi Anthonisen, 1964; Wright şi Truelove, 1966a).

Numărul eozinofilelor este crescut nu numai în sînge, ci şi în exudatul inflamator (Boddington şi Truelove, 1956; Riis şi Anthonisen, 1964), precum şi în corionul mucoasei rectocolitice (Bercowitz şi Sommers, 1966; Binder, 1970a, 1970b; Goldgraber şi colab., 1961; Riis şi Anthonisen, 1964; Truelove şi Richards, 1956; Wright şi Truelove, 1966a). La 50—80% dintre bolnavii aflaţi în puseu s-a găsit un număr ridicat de eozinofile la nivelul mucoasei. Nu există o concordanţă între numărul eozinofilelor din sînge, din exudatul inflamator şi din mucoasa rectocolică. Astfel, este important de menţionat valoarea diagnostică a constatării că în corion infiltratul eozinofilic este de patru ori mai des întîlnit decît eozinofilia circulantă.

Studierea eozinofilelor circulante şi locale a demonstrat existenţa unei corelaţii strînse între modificările eozinofilice amintite şi activitatea bolii (Riis şi Anthonisen, 1964; Wright şi Truelove, 1966a).

Relaţia alergie-eozinofilie în rectocolita hemoragică s-a extins în ultimul timp la relaţia mastocit-histamină şi mastocit-bazofil. Numărul mastocitelor este neobişnuit de mare în corionul, submucoasa şi chiar musculara intestinului gros afectat, iar degranularea acestor celule este mai obişnuită în rectocolită decît în alte colonopatii (Bercowitz şi Sommers, 1966; McAuley şi Sommers, 1961; Sommers, 1966). Avînd în vedere că mastocitele constituie o sursă importantă de histamină, serotonină, heparină şi factor de permeabilitate capilară (toţi aceştia fiind mediatori chimici ai inflamaţiei), se presupune că degranularea mastocitelor ar fi urmată de eliberarea acestor substanţe, care ar fi implicate în patogeneza leziunilor mucoasei (Kirsner, 1970). Într-adevăr, au fost evidenţiate cantităţi ridicate de histamină în mucoasa rectală a bolnavilor cu rectocolită hemoragică. dar numai la aceia la care s-au găsit numeroase eozinofile în exudatul inflamator (Binder şi Hvidberg, 1967).

Relaţia mastocit-bazofil este foarte strînsă, nu numai datorită conţinutului în histamină al ambelor celule, ci şi prin faptul că cel de al doilea derivă din primul. În timp ce eozinofilul este considerat „celulă antihistaminică", bazofilul este „celula histaminică circulantă" (Juhlin, 1963b). În fazele active ale rectocolitei se constată o reacţie sanguină bazofilă (Juhlin, 1963a). O abundenţă de bazofile s-a observat şi la nivelul pielii bolnavilor cu rectocolită hemoragică în urma aplicării unor stimuli antigenici nespecifici (Truelove şi Wright, 1968).

O contribuţie importantă la elucidarea mecanismelor alergice din patogeneza rectocolitei hemoragice a fost adusă de cercetările efectuate

Scanned with OKEN Scanner

de Parrot şi colab. (1960). Aceşti autori au demonstrat dispariţia capacităţii histaminopexice a serului la 24 din cei 39 de bolnavi explorați. După aceşti autori, o activitate histaminopexică de peste 15% ar permite infirmarea diagnosticului de rectocolită hemoragică la un bolnav care prezintă o simptomatologie asemănătoare acestei boli.

Existenţa unei stări de hipersensibilitate de tip alergic în rectocolita hemoragică este sprijinită şi de constatările noastre în ceea ce priveşte distribuţia abundentă de celule limfoide secretoare de IgE în mucoasa rectală, la unii bolnavi aflaţi în puseu de activitate (Dejica şi Diaconescu, 1971). Date recente au demonstrat că IgE reprezintă anticorpii reaginici implicaţi într-o varietate de manifestări alergice (Ishizaka şi Ishizaka, 1970). Conflictul dintre alergene şi IgE declanşează eliberarea histaminei din mastocite şi bazofile (Ishizaka şi Ishizaka, 1971).

Cu toate că s-a demonstrat participarea reacţiilor de tip alergic la mulţi bolnavi cu rectocolită hemoragică, se pare că modificările eozinofilelor, mastocitelor, bazofilelor şi histaminei sînt mai degrabă consecinţa leziunii tisulare decît răspunsul la acţiunea unui antigen extrinsec, cu alte cuvinte, toţi aceşti factori ar apărea în cursul desfăşurării bolii şi nu ar declanşa-o (Kirsner, 1970). În mod cert, reacţiile de tipul hipersensibilităţii imediate participă la patogeneza rectocolitei hemoragice, fapt susţinut de proba terapeutică a hormonoterapiei (ACTH, glucocorticoizi), care are un efect favorabil în puseele acute ale bolii.

Fenomenele autoimune. Posibilitatea intervenţiei mecanismelor imunologice în patogeneza rectocolitei hemoragice a fost susţinută de următoarele observaţii clinice şi de laborator ale lui Kirsner şi Palmer (1954) : frecvenţa bolii la tineri — care au un potenţial crescut de hiperreactivitate tisulară — precum şi incidenţa rară la vîrstnici, caracterul familial frecvent întîlnit, asocierea cu unele boli caracterizate prin tulburări imunologice, nivelul ridicat al gamaglobulinelor serice la unii dintre bolnavi. La acestea s-a adăugat ulterior efectul terapeutic favorabil al ACTH-ului şi al derivaţilor cortizonului (Spencer şi colab., 1962).

În condiţii normale, organismul dispune de mecanisme adecvate pentru a recunoaşte constituenţii săi tisulari ca fiindu-i proprii („self"). Aceştia sînt consideraţi ca străini organismului („non-self") în urma alterării unor determinanţi antigenici proprii sau prin dereglarea mecanismelor de recunoaştere imunologică (Roitt, 1971). Componentul antigenic propriu (autolog) nefiind recunoscut ca „self", antrenează mecanismele de sinteză ale anticorpilor specifici, numiţi de Donath şi Landsteiner autoanticorpi. Se realizează astfel o autoimunizare sau autosensibilizare, leziunile tisulare care rezultă fiind considerate autoimune sau autoalergice (Lachmann, 1975). Se declanşează astfel o acţiune potrivnică organismului, o „autoagresiune", în care este implicat sistemul imun formator de anticorpi şi celulele limfoide sensibilizate la antigen, care reacţionează cu constituenţi antigenici proprii (Anderson şi colab., 1967).

Potrivit acestei concepţii, se consideră că rectocolita hemoragică este o boală cu cauză necunoscută. care manifestă predispoziţie genetică, patologie sistemică extinsă şi evoluţie persistentă sau recidivantă, trăsături care pot fi explicate prin mecanisme de tip autoimun (Mackay, 1966).

Demonstrarea fenomenelor autoimune în rectocolita hemoragică a constituit în ultimele două decenii un obiectiv important al cercetărilor menite să elucideze patogeneza acestei boli. MacKay şi Burnet (1963) au

Scanned with OKEN Scanner

propus o serie de criterii pentru caracterizarea unei boli autoimune. Dintre acestea, în rectocolita hemoragică au atras atenţia prezenţa infiltratului limfoplasmocitar din corionul mucoasei colonului, asocierea concomitentă cu alte manifestări de tip autoimun şi frecvenţa hipergamaglobulinemiei. Pentru o trecere în revistă cît mai completă a ipotezei autoimune în rectocolita hemoragică, vom folosi sistematizarea făcută de Harrison (1965 a), care a clasificat argumentele în favoarea teoriei sale în : indirecte şi directe.

a) *Argumente indirecte.* Acestea provin îndeosebi din examenul clinic, investigaţiile morfologice şi testele biologice.

Asocierea cu unele manifestări autoimune a fost semnalată mai de mult în rectocolita hemoragică. Singurele boli cu manifestări autoimune certe care se asociază mai frecvent cu rectocolita hemoragică sînt lupoeritematoviscerita şi unele ciroze.

Alarcon-Segovia şi colab. (1965) au semnalat prezenţa fenomenului LE la 19 bolnavi cu rectocolită hemoragică urmăriţi între 1948 şi 1964. Deoarece unii dintre ei fuseseră trataţi cu Azulfidine, autorii au considerat iniţial că medicamentul demască o „diateză lupică". Date clinice ulterioare au demonstrat asocierea rectocolitei hemoragice cu „hepatita lupoidă", atît leziunea hepatică cît şi cea a colonului, dezvoltîndu-se simultan la persoane tinere (Anderson şi colab., 1967). Asocierea amintită pare să aibă la bază un mecanism imun, deoarece au fost aduse dovezi serologice în această direcţie (Gray şi colab., 1958; Mistilis, 1965). Este totuşi dificil de delimitat boala hepatică asociată rectocolitei de leziunile frecvent ntîlnite în ficatul bolnavilor rectocolitici (Watkinson, 1968).

Se cunosc şi alte boli cu componentă autoimună care se asociază cu rectocolita hemoragică: sclerodemia, poliarterita nodoasă, artrita reumatoidă, tiroidita Hashimoto, anemia pernicioasă, glomerulonefrita, anemia hemolitică autoimună, sindromul Sjögren, miastenia gravis, dar nu există nici o dovadă că aceste asocieri ar avea semnificaţie statistică (Harrison, 1967).

Argumentele care susţin că asocierea rectocolitei hemoragice cu unele boli autoimune nu este întîmplătoare se sprijină pe incidenţa crescută a factorilor imuni umorali caracteristici acestor boli dar nespecifici maladiei intestinale, cum sînt : anticorpii antinucleari, antitireoglobulinici, anticelule parietale ş.a.

Infiltratul limfoplasmocitar este frecvent găsit în mucoasa rectală şi colică a bolnavilor rectocolitici, mai ales în fazele de activitate ale bolii. El este caracteristic multor boli autoimune, cu deosebire celor organospecifice (Anderson şi colab., 1967). Rectocolita hemoragică se află la limita dintre bolile cu manifestări autoimune organospecifice şi cele fără organospecificitate (Humphrey şi White, 1970). Nu s-a precizat încă dacă celulele limfoide exercită un rol patogen de tip imun sau dacă sînt mărturia intervenţiei acestuia, dar s-a observat că numărul lor creşte invariabil în puseele de activitate şi se reduce aproape complet în fazele de acalmie (Harrison, 1965 a; Kraft şi Kirsner, 1968).

Efectul favorabil al glucocorticoizilor şi ACTH-ului a fost constatat în tratamentul rectocolitei hemoragice în ultimii 25 de ani. Aceşti hormoni s-au dovedit utili în puseele acute, chiar şi în cele severe, dar mecanismul lor de acţiune a rămas incomplet elucidat. Efectul lor predominant este antiinflamator şi probabil imunodepresiv (Kirsner, 1965 b). Glucocorticoizii reduc consecinţele interacţiunii antigen-anticorp, micşorează per-

Scanned with OKEN Scanner

meabilitatea capilară, menţin integritatea celulară, blochează histamina, serotonina şi alte substanţe active biologic, care se eliberează local (Berthaux, 1969).

Terapia cu imunodepresive s-a soldat cu rezultate încurajatoare în unele cazuri de rectocolită hemoragică. Scopul acestui tip de tratament este modificarea unui proces imunologic instalat, iar indicele său de eficienţă pare să fie o probă indirectă pentru intervenţia mecanismelor imune în rectocolita hemoragică (Kirsner, 1971; Schwartz, 1967).

Hipergamaglobulinemia este întîlnită la mulţi rectocolitici. Lagercrantz şi colab. (cit. de Harrison, 1965 a), luînd ca nivel superior la copiii normali valoarea de 1,3 g%, au evidenţiat prin electroforeză pe hîrtie concentraţii ridicate ale gamaglobulinelor la 44 din 48 copii cu rectocolită hemoragică. Bicks şi colab. (1959 a, 1959 b), apreciind că limitele normale se află între 7 şi 17% din proteinele totale, au demonstrat o creştere a gamaglobulinelor la 45 din 63 bolnavi cercetaţi. Unii autori constată hipergamaglobulinemie abia la 15% din rectocolitici (Farmer, 1963), iar alţii semnalează la aceşti bolnavi valori normale (Harrison, 1965 a; Soergel şi Ingelfinger, 1964). Diferenţele se explică prin heterogenitatea grupelor de bolnavi şi a metodelor de determinare. În acest sens merită amintite cercetările lui Smith şi Macphee (1971), care au constatat diferenţe semnificative între bolnavii cu colită ulceroasă şi acei cu rectită ulceroasă. În cazul leziunilor extinse, cresc semnificativ alfa$_2$ —, beta — şi gamaglobulinele, iar la bolnavii cu interesare exclusiv rectală, aceste proteine serice sînt în limite normale. Mai recent, De Dombal şi colab. (1968, 1969), Weeke şi Jarnum (1971) au semnalat creşterea gamaglobulinelor serice la rectocolitici cu evoluţie clinică bună, ceea ce le-a permis să considere hipergamaglobulinemia drept un indiciu de prognostic favorabil.

Determinările cantitative ale imunoglobulinelor serice au dat de asemenea rezultate discordante: se constată concentraţii ridicate ale IgG (Bendixen şi colab., 1968, 1970; Weeke şi Bendixen, 1969), sau ale IgG şi IgA (Smith şi Macphee, 1971). Alţi cercetători semnalează niveluri normale sau uşor crescute ale IgA (Kraft şi Kirsner, 1971 b), sau nu observă deosebiri faţă de martori sănătoşi (Deodhar şi colab., 1969; Gelzayd şi colab., 1968; Kraft şi colab., 1968).

Rezultatele cercetărilor efectuate de noi (Radu şi Dejica, 1972) la bolnavi aflaţi în diferite stadii evolutive ale bolii sînt prezentate în figura 7. Se observă diferenţe statistic semnificative între nivelurile crescute ale IgA şi IgM, comparativ cu persoanele sănătoase (donatori de sînge). Nu am observat o corelaţie între creşterile individuale ale acestor imunoglobuline, cu alte cuvinte nivelurile ridicate ale IgA nu se însoţesc întotdeauna de niveluri crescute ale IgM.

Smith şi Macphee (1971) constată diferenţe semnificative între bolnavii cu leziuni extinse şi cei cu leziuni limitate. Urmărind bolnavi cu colită ulceroasă şi respectiv rectită ulceroasă, aceşti autori au observat că IgA şi IgG sînt crescute numai la bolnavii din prima categorie. Aceste valori sînt dependente de gravitatea bolii şi de vechimea ei: în rectocolitele care evoluează de peste 10 ani precum şi în formele severe, concentraţia IgA şi IgG este mai ridicată (Kraft şi colab., 1968; Smith şi Macphee, 1971). Este dificil de explicat de ce niveluri înalte ale acestor două imunoglobuline persistă şi după colectomie, iar valorile IgA nu scad nici după rezecţia rectului.

Scanned with OKEN Scanner

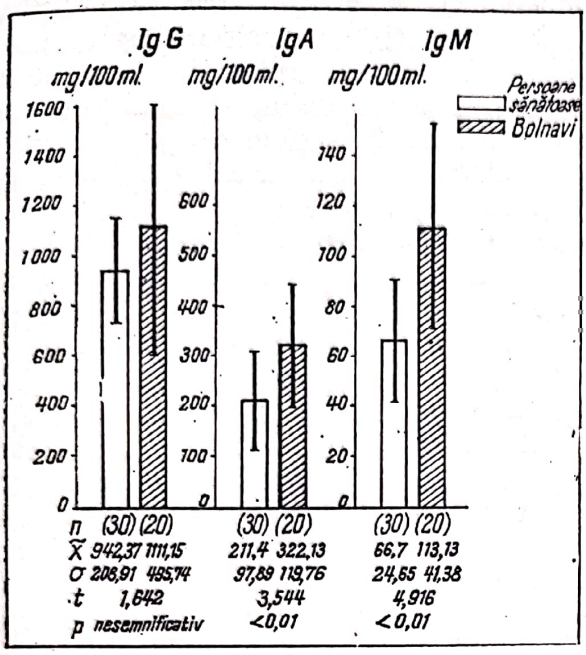


Fig. 7. — Concentrația medie a imunoglobulinelor serice la bolnavii cu rectocolită hemoragică și la persoanele sănătoase (după Radu și Dejica, 1972)

Fig. 8. — Mucoasă de colon uman normal (secțiune longitudinală efectuată la criostat), fixată în etanol 96 % și incubată cu ser de bolnav cu rectocolită hemoragică și, respectiv, cu ser de porc antigamaglobuline umane, cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Prin imunofluorescență indirectă, se observă fluorescența citoplasmei celulelor epiteliului glandular. ×200

Scanned with OKEN Scanner

Frecvența ridicată a bolii la femei va fi tratată pe larg la capitolul consacrat aspectului clinic. Tiroidita Hashimoto, lupoeritematoviscerita, anemia pernicioasă, hepatita lupoidă — boli cu implicații autoimune dovedite — predomină net la femei. Într-o serie de asemenea boli s-a constatat incidența crescută a autoanticorpilor la rudele de gradul întîi, îndeosebi la femei. Această constatare privea anticorpii anticelule parietale în anemia pernicioasă (Doniach și colab., 1965; Te Velde și colab., 1964), anticorpii antinucleari în lupoeritematoviscerita (Mackay și Burnet, 1963) și anticorpii antitiroidieni în tiroidita Hashimoto (Doniach și colab., 1965; Roitt și Doniach, 1967). Așa cum se va vedea în cele ce urmează, au fost semnalate titruri mult mai ridicate ale anticorpilor anticolon la femeile cu rectocolită hemoragică, comparativ cu bărbații (Wright și Truelove, 1966 c). Această diferență între sexe este mai puțin evidentă sau poate chiar lipsi la bolnavii tineri. McGiven și colab. (1967 b), folosind metoda imunofluorescenței indirecte, constată dimpotrivă, o frecvență de cinci ori mai mare a anticorpilor anticolon la bărbați. Explicația stă probabil în variațiile geografice ale distribuției bolii, prima cercetare fiind efectuată în Anglia, iar următoarea în Australia. Lagercrantz și colab. (1971) au urmărit anticorpii anticolon și anti-Escherichia coli 014 la rudele de gradul întîi ale rectocoliticilor. Titrurile înalte sînt semnificativ mai frecvente la rudele de sex femenin. Aceste constatări au fost confirmate de cercetări ulterioare (Polcák și colab., 1967; Polcák și Skalova, 1968).

Apariția predominantă la adultul tînăr a bolilor autoimune se sprijină pe observația că lupoeritematoviscerita și artrita reumatoidă apar mai frecvent în a treia și a patra decadă a vieții. MacDougall (cit. de Harrison, 1965 a) a semnalat că 79% din rectocolitele hemoragice debutează înainte de 45 de ani, fiind net predominante la femei. În S.U.A. și țările scandinave boala este mai frecventă la tineri, îndeosebi între 10 și 40 de ani (Kirsner, 1970). Anticorpii anticolon sînt semnificativ mai des întîlniți la bolnavii sub 25 de ani (Harrison, 1965 a).

Burch (1964, 1966, 1969) a făcut o analiză matematică pe grupe de vîrstă și sex privind frecvența apariției bolilor autoimune, între care a încadrat și rectocolita hemoragică. Astfel, acest autor a observat că distribuția pe grupe de vîrstă și sex a bolnavilor, care locuiau în zone geografice variate caracterizate prin factori de mediu diferiți (Leeds, Londra, Boston, Norvegia și Noua Zeelandă) era foarte asemănătoare. Din acest motiv autorul punea apariția rectocolitei exlusiv pe seama unor factori intrinseci, dependenți de vîrstă.

Din variatele concepții care explică distribuția pe sexe și grupe de vîrstă a bolilor autoimune, numai teoria „clonelor interzise", sau a „autoimunității prin alterarea toleranței", lansată de Burnet oferă o interpretare satisfăcătoare apariției acestor boli la subiecți tineri. Pe baza acestei teorii, Burch și colab. (1969) emit următoarea ipoteză patogenetică a rectocolitei hemoragice: inițial se produc unele „evenimente intrinseci" care corespund unei forme specifice de mutație somatică a genelor în celula sușă mezenchimală. Aceste modificări ale genelor inițiază proliferarea „clonelor interzise" de celule, ale căror produși umorali „mutanți" atacă mucoasa colonului. Variați factori extrinseci pot influența creșterea și activitatea clonelor, influențînd sistemul de apărare al organismului. Exacerbările și remisiunile rectocolitei ar fi dependente de creșterea și descreșterea „clonelor interzise". Autorii susțin că rectocolita hemoragică,

Scanned with OKEN Scanner

la fel ca și bolile autoimune, este consecința tulburării toleranței imune și nu a unei anomalii antigenice.

Incidența familială crescută a bolilor autoimune a fost destul de clar stabilită și are o bază genetică (Buchanan și Irvine, 1967). O serie de alte cercetări axate pe aceeași problemă relevă pe lîngă un anumit grad de agregare familială a rectocolitei hemoragice, incidența ridicată a unor factori umorali imuni la rudele bolnavilor (Lagercrantz și colab., 1971; Polcák și colab., 1967, 1968).

b) *Argumente directe.* Prezența anticorpilor circulanți și/sau a manifestărilor de hipersensibilitate întîrziată constituie dovada directă a intervenției mecanismelor autoimune într-o boală (Humphrey și White, 1970).

În cele ce urmează, va fi dezbătută problema factorilor imunologici umorali, celulari și locali în rectocolita hemoragică (Dejica, 1972).

1. *Factorii imunologici umorali.* Cercetarea perturbărilor imunologice în rectocolita hemoragică a fost stimulată de constatarea anticorpilor anticolon în serul unor bolnavi. În ultimii 15 ani s-au adus date numeroase cu privire la frecvența, locul de sinteză, natura, mecanismul de formare și semnificația anticorpilor anticolon.

Frecvența anticorpilor anticolon (tabelul nr. 1). În 1958, Cornelis (cit. de Bernier și colab., 1960) a evidențiat anticorpi anticolon la nouă din 11 rectocolitici, folosind metoda hemaglutinării, aplicată pe un extract salin de mucoasă de colon. Reacția a fost pozitivă doar la una din [cele] 20 de persoane sănătoase.

În 1959, Broberger și Perlmann, utilizînd hematii de oaie învelite cu extract fenol-apă de mucoasă de colon uman, au constatat reacții de hemaglutinare la 28 din 30 de copii cu rectocolită hemoragică. Pentru evitarea interferenței antigenelor alimentare și microbiene, extractele de mucoasă au fost obținute din colon de făt sau de nou-născut nealimentat. Cu acest preparat antigenic, autorii au evidențiat anticorpi precipitanți la 20 dintre cei 30 de copii cu rectocolită; în schimb, acești anticorpi n-au fost găsiți la nici o persoană de control. La adulți, incidența anticorpilor este mult mai redusă și titrurile mai coborîte decît la copii (Asherson și Broberger, 1961).

Gray și colab. (1961) investigînd un lot de 50 de rectocolitici, nu au constatat la aceștia anticorpi anticolon. Asemenea rezultate negative au fost obținute și de Henriksen și colab. (1962).

Bregman și Kirsner (1960) au utilizat antigen de mucoasă de colon preparat prin digestie acidă, extracție salină, digestie peptică parțială și extracție cu tampon fosfat cloruropotasic. Reacțiile de hemaglutinare și precipitare în gel au fost mai frecvent obținute cu seruri provenind de la rectocolitici, comparativ cu persoanele sănătoase.

Polcák și colab. (1960), folosind metoda aglutinării particulelor de colodiu cu o suspensie salină de mucoasă și submucoasă de colon uman, constată o incidență crescută de anticorpi anticolon și titruri direct proporționale cu severitatea rectocolitei. Maratka și Wagner (1961), recurgînd la aceeași tehnică, au obținut reacții pozitive la 36% din rectocolitici, o incidență ridicată (22—28%) fiind întîlnită și în alte colopatii, în tulburări digestive funcționale, precum și la persoane indemne de boli gastrointestinale.

Harrison (1965 a), utilizînd hemaglutinarea pasivă cu extracte fenol-apă din mucoasă normală și rectocolitică, nu a constatat diferențe semnificative între titrurile anticorpilor din serul bolnavilor cu rectocolită hemoragică și titrurile găsite în serurile de control.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 1

Anticorpii anticolon evidenţiaţi în rectocolita hemoragică prin metode imunoserologice şi de imunoprecipitare (Dejica, 1972)

Autori	Metoda	Extract mucoasă colon	Reacţii pozitive în RCH (%)	Reacţii pozitive la martori (%)
Cornelis (1960)	HA	Salin	82	5
Broberger şi Perlmann (1959)	HA PG	Fenol-apă Fenol-apă	93 (copii) 73 (copii)	0 0
Asherson şi Broberger (1961)	PG	Fenol-apă	36 (adulţi)	36 (LED) 36 (ciroză) 0 (persoane sănătoase)
Gray şi colab. (1961)	PG	Fenol-apă	0	0
Henriksen şi colab. (1962)	PG	Fenol-apă	0	0
Polcák şi colab. (1960)	AC	Salin	100	0
Maratka şi Wagner (1961)	AC	Salin	36	22—28 (alte boli digestive) 0 (persoane sănătoase)
Edgar (1961)	PG FC	Salin Salin	0 0	0 0
MacKay şi Larkin (1963)	FC	Salin	0	0
Lagercrantz şi colab. (1966)	HA	Fenol-apă	97	20
Deodhar şi colab. (1969)	HA	Fenol-apă	98	94 (colită Crohn) 31 (alte boli digestive) 52 (boli autoimune) 17 (boli diverse)
Thayer şi colab. (1969)	HA	Fenol-apă	26	42 (colită Crohn) 15 (enterită Crohn) 3 (persoane sănătoase)

RCH = rectocolită hemoragică
LED = lupoeritematoviscerită
HA = hemaglutinare
PG = Precipitare în gel
AC = aglutinarea colodiului
FC = fixarea complementului

Scanned with OKEN Scanner

Edgar (1961) a utilizat pentru studierea anticorpilor anticolon două metode, imunodifuziunea în gel de agar şi reacţia de fixare a complementului cu un extract salin de mucoasă de colon. Rezultatele obţinute au fost constant negative. Asemenea rezultate au fost înregistrate şi de MacKay şi Burnet (1963), în experienţe efectuate cu acelaşi substrat antigenic şi cu aceeaşi tehnică.

Lagercrantz şi colab. (1966) au determinat anticorpii anticolon prin hemaglutinare indirectă cu un extract fenol-apă din colon steril de şobolan. La 98 din 101 rectocolitici, anticorpii au fost prezenţi, la 55% fiind de peste 1 : 16. În enterita regională incidenţa anticorpilor a fost de 100%, cu titruri mai mari; în dizenteria bacilară de asemenea 100%, cu titruri mai mici; la persoanele sănătoase procentul de anticorpi a fost de 20%. Aceste rezultate au fost reproduse ulterior cu ajutorul unei tehnici similare de Deodhar şi colab. (1969).

Thayer şi colab. (1969) au obţinut hemaglutinări la un sfert din bolnavii cu rectocolită hemoragică pe care i-a urmărit. Pentru acelaşi test, autorii au mai stabilit procente de 42% în boala Crohn localizată la colon, 13% în ileita Crohn şi 3% — cifră neglijabilă — în alte boli şi la subiecţii sănătoşi.

Există cîteva explicaţii pentru discordanţele mari privind incidenţa anticorpilor anticolon determinaţi prin metode imunoserologice şi de imunoprecipitare. După Dejica şi colab. (1969), discrepanţele amintite ar putea fi generate de: utilizarea de tehnici diferite; folosirea unor metode diverse de extracţie a materialului antigenic; posibilitatea alterării antigenităţii prin autoliză sau prin intervenţia unor factori chimici, termici, bacterieni etc.; particularităţile genetice distribuite geografic ale reactivităţii imunologice a bolnavilor, precum şi de unele diferenţe de încadrare ale entităţilor clinice.

Kirsner (1965a) semnala că antigenul mucoasei de colon are un comportament ciudat, observaţie confirmată şi de Broberger şi Perlmann (1959). În cercetările lor, aceşti autori au obţinut material antigenic activ prin extracţie cu fenol-apă doar la 10% din 60 de piese de colon fetal uman steril. Harrison (1965a) consideră că rezultatele sale negative se datoresc folosirii unor extracte de mucoasă de adult puternic contaminate cu bacterii. Astfel s-ar putea explica şi lipsa deosebirilor între titrul hemaglutinant la rectocolitici şi cel găsit la persoanele de control (Perlmann şi colab. 1965). Datorită marei variabilităţi a activităţii antigenice a extractelor, s-a preconizat ca mucoasa să fie prelevată de la făt şi prelucrată imediat după prelevare (Bregman şi Kirsner, 1965; Kirsner 1965a).

O particularitate a serurilor de rectocolitici este aceea că ele hemaglutinează într-o proporţie importantă (30%) extractele fenol-apă de ficat şi rinichi uman (Broberger, 1962). Această observaţie presupune că mucoasa colonului conţine cel puţin un determinant antigenic comun cu ficatul şi rinichiul.

Pornind de la constatarea unor titruri hemaglutinante crescute la populaţia africană comparativ cu europenii, Perlmann şi Broberger (1969) explică variabilitatea anticorpilor anticolon prin diferenţele de factori geografici. Un oarecare rol este atribuit şi particularităţilor geografice ale florei bacteriene intestinale (McGiven şi colab., 1967b).

Harrison (1965a) a sintetizat următoarele concluzii privitoare la evidenţierea anticorpilor anticolon cu ajutorul extractelor de mucoasă colonică: doar o proporţie redusă de mucoase furnizează material activ,

Scanned with OKEN Scanner

ceea ce reflectă diferenţe antigenice între persoane, probabil determinate genetic; incidenţa scăzută a reacţiilor pozitive la adulţi, precum şi frecvenţa ridicată a acestor reacţii în lupoeritematoviscerită şi ciroză lasă un oarecare dubiu asupra specificităţii anticorpilor anticolon; proporţia ridicată a testelor pozitive cu extract de ficat şi rinichi necesită cercetări pentru evidenţierea determinanţilor antigenici comuni cu mucoasa colonului; deoarece nu s-au obţinut reacţii pozitive cu extract de mucoasă de colon autolog, anticorpii evidenţiaţi nu se pot eticheta ca „autoanticorpi"; semnificaţia anticorpilor anticolon în rectocolita hemoragică nu este clară; prin folosirea extractelor de mucoasă de colon nu se poate stabili localizarea antigenului (antigenelor?) şi adresabilitatea anticorpilor corespunzători.

În 1962, Broberger şi Perlmann au precizat cu ajutorul imunofluorescenţei care este „ţinta" anticorpilor anticolon. Aplicînd succesiv pe secţiuni de mucoasă de colon ser de bolnavi urmat de un ser antigamaglobuline umane cuplat cu izotiocianat de fluoresceină, aceşti autori au obţinut fluorescenţa epiteliului glandular. Ulterior au fost aduse dovezi că anticorpii anticolon sînt îndreptaţi înspre un constituent antigenic situat în citoplasma celulelor producătoare de mucus, aflate îndeosebi în criptele glandelor colonului (Dejica ş colab., 1969; Harrison, 1965 b; Klavins, 1963; Koffler şi colab., 1962; Lagercrantz şi colab., 1966; Mc Given şi colab., 1967 b; Oudea şi colab., 1967; Wright şi Truelove, 1966 c; Zeromski şi colab., 1970). Antigenul este conţinut în mucus, de vreme ce se obţine fluorescenţă şi la nivelul celulelor caliciforme din intestinul subţire (Dejica şi colab., 1972; Harrison, 1965 a; Oudea şi colab., 1967).

Metoda imunofluorescenţei indirecte este considerată mai puţin sensibilă, dar este mai specifică decît hemaglutinarea (Lagercrantz şi colab., 1966; Truelove şi Wright, 1968). Incidenţa anticorpilor anticolon este diferită şi cu această metodă (tabelul nr. 2). Aestfel, cercetările efectuate pe grupuri mici de bolnavi nu au reuşit să evidenţieze anticorpi anticolon (Glynn şi Holborow, 1965; Kraft şi colab., 1964, 1966), în timp ce alţi cercetători, investigînd tot loturi restrînse au obţinut teste pozitive la 36,3% (Klavins 1963) şi chiar 50% (Broberger şi Perlmann, 1962) din pacienţii urmăriţi. Pe serii mari de bolnavi, frecvenţa anticorpilor anticolon variază de asemenea între 13,5% (Bernier şi Terris, 1965; Harrison, 1965 a) şi 30% (Lagercrantz şi colab., 1966). Se consideră că aceste discrepanţe se datoresc mai ales heterogenităţii grupurilor de bolnavi, cît şi procedeului diferit de cuplare a gamaglobulinelor cu fluorocrom (Kraft şi Kirsner, 1968).

În 1970, am cercetat anticorpii anticolon pornind de la două obiective, şi anume: urmăriea incidenţei acestor anticorpi în ţara noastră şi verificarea intervenţiei unor factori de tehnică semnalaţi de diferiţi cercetători.

Promotorii imunofluorescenţei (Goldman, 1968; Holborow şi Johnson, 1967; Nairn, 1968) au atras atenţia asupra unui important dezavantaj al secţiunilor efectuate la criostat: în timpul dezgheţării, constituenţii antigenici solubili în apă difuzează înafara structurilor tisulare. Deoarece antigenele mucoasei de colon sînt hidrosolubile (Broberger, 1964), rezultatele negative constatate de unii cercetători ar putea fi explicate prin flosirea de substrate antigenice necorespunzătoare.

Harrison (1965a) consideră că Taylor şi Truelove (1962), Pulimood şi Holborow (cit. Glynn şi Holborow, 1965) nu au evidenţiat anticorpi anticolon pentru că au folosit secţiuni de mucoasă nefixate. Un alt inconvenient al metodei secţiunilor îngheţate este degradarea arhitecturii tisulare (Goldman, 1968). Tehnica lui Sainte-Marie (1962, care fixează

Scanned with OKEN Scanner

țesutul în etanol rece și în final îl include în parafină, are multiple avantaje pentru cercetările de imunofluorescență (Holborow și Johnson, 1967). Această variantă tehnică păstrează mai bine reactivitatea antigenelor

Tabelul nr. 2

Anticorpii anticolon evidențiați în rectocolita hemoragică prin metoda imunofluorescenței indirecte (Dejica, 1972)

Autori	Numărul de seruri testate	Anticorpi anticolon (%)
Broberger și Perlmann (1962)	10 (copii) 15 (adulți)	50 40
Taylor și Truelove (1962)	24	0
Koffler și colab. (1962)	31	19
Klavins (1963)	11	36 (27% copii)
Pulimood și Holborow (cit. de Glynn și Holborow, 1965)	27	0
Harrison (1965a)	200	13,5
Kraft și colab. (1966)	20	0
Wright și Truelove (1966c)	273	16
Lagercrantz și colab. (1966)	101	30
McGiven și colab. (1967 b)	54	0>
Oudea și colab. (1967)	44	18
Zeromski și colab. (1970)	63	16
Dejica (1972)	40	20 (criostat) 27,5 (parafină)

tisulare, iar calitatea secțiunilor histologice este superioară, ceea ce face metoda utilă pentru studiul antigenelor care rezistă la tratarea cu etanol, cum sînt cele polizaharidice (Holborow, 1970). Antigenele mucoasei intestinale fiind de natură lipopolizaharidică, beneficiază de avantajele acestei tehnici (Broberger și Perlamnn, 1959).

Am folosit metoda Sainte-Marie pentru cercetarea anticorpilor anticolon la 40 de bolnavi de rectocolită hemoragică (Dejica, 1972). Rezultatele sînt prezentate în tabelul nr. 2. Anticorpii anticolon au fost cercetați cu metoda indirectă, iar pentru detectarea eventualelor fixări de anticorpi anticolon la nivelul mucoasei autologe, am folosit varianta directă (Coons, 1958). Pentru comparare, am utilizat în paralel metoda țesuturilor înghețate în azot lichid și ulterior secționate la criostat (Pearse, 1960). Substratul antigenic a fost reprezentat de mucoasa de colon adult și fetal de lunile V—VI. La o parte din bolnavi testarea s-a efectuat pe mucoasă autologă prelevată bioptic sau intraoperator.

Cu metoda secțiunilor în bloc de parafină au fost constatate reacții de imunofluorescență pozitivă la 27,5% din bolnavi, față de procentul de

Scanned with OKEN Scanner

20% obţinut cu metoda secţiunii la criostat. Aşa cum se vede în tabelul nr. 2, în România frecvenţa anticorpilor anticolon se situează între cifrele mai ridicate constatate de alţi cercetători. La persoanele sănătoase, frecvenţa înregistrată a fost de 6,6%. Pozitivitatea constă în fluorescenţa celulelor epiteliului glandular. În figura 8 se observă aspectul obţinut pe o secţiune la criostat : numai citoplasma epiteliului glandular este fluorescentă. Piesele din bloc de parafină dau structuri cu arhitectură bine păstrată, deseori cu evidenţierea mucusului la suprafaţa epiteliului glandular, aşa cum se vede din figurile 9 şi 10. Pe secţiunile efectuate la criostat apare frecvent o inegalitate a intensităţii fluorescenţei : uneori, pe acelaşi cîmp microscopic, unele glande sînt fluorescente, iar altele nu. Acest aspect este ilustrat în figura 11. Piesele incluse în parafină nu prezintă acest dezavantaj, cum se poate vedea din compararea figurilor 9 şi 11 pe aceeaşi mucoasă de colon şi acelaşi ser de bolnav. Explicaţia constă în faptul că, odată cu apa de dezgheţare se pierd constituenţi antigenici din unele glande. Acest fenomen explică neconcordanţa dintre cele două tehnici de lucru, aşa cum reiese din tabelele nr. 3 şi 4.

Tabelul nr. 3

Anticorpii anticolon în rectocolita hemoragică
(Puseu de activitate)

Nr.	Bolnavul	Momentul testării		Mucoasă de colon uman					
				Autoloagă		Omoloagă			
				secţiune în bloc de parafină		secţiune la criostat		secţiune în bloc de parafină	
		Puseu	Remisiune	HIF directă	HIF indirectă	Adult	Făt	Adult	Făt
1	G.V.	+	–	–	–	–	–	–	–
2	T.V.	+	–	ND	ND	–	–	–	–
3	M.M.	+	–	–	–	+	+	+	+
4	B.P.	+	–	–	–	–	–	–	–
5	S.O.	+	–	ND	ND	ND	–	–	–
6	V.E.	+	–	–	–	–	–	–	–
7	D.E.	+	–	–	–	+	+	+	+
8	B.M.	+	–	ND	ND	–	–	–	
9	D.E.	+	–	ND	ND	+	+	+	+
10	P.G.	+	–	ND	ND	–	–	–	–
11	P.N.	+	–	–	–	–	–	–	–
12	M.C.	+	–	ND	ND	–	–	–	–
13	B.V.	+	–	–	–	–	–	–	–
14	T.I.	+	–	–	–	–	+	–	+
15	S.M.	+	–	ND	ND	–	–	–	–
16	P.I.	+	–	ND	ND	–	–	–	–
17	C.E.	+	–	ND	ND	–	–	–	ND
18	S.I.	+	–	–	–	–	+	+	+
19	S.E.	+	–	ND	ND	–	–	–	–
20	M.A.	+	–	–	–	–	–	ND	–
21	P.M.	+	–	ND	ND	–	–	–	–
22	N.A.	+	–	ND	ND	–	–	–	–

HIF = histoimunofluorescenţă
ND = nedeterminat

Scanned with OKEN Scanner

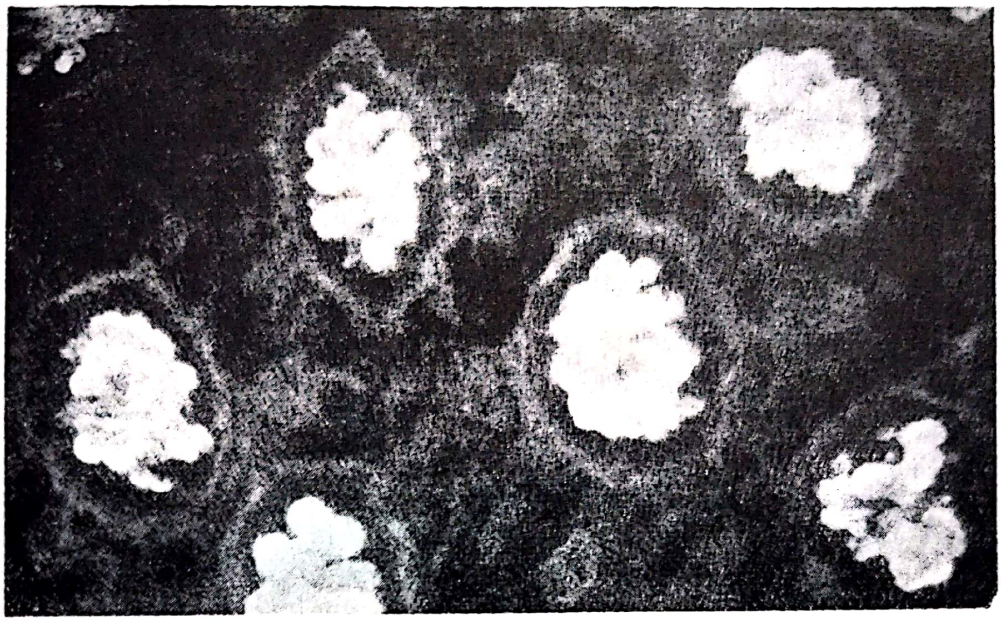


Fig. 9. — Mucoasă de colon uman normal (secţiune transversală efectuată în bloc de parafină prin metoda Sainte-Marie), incubată cu ser de bolnav de rectocolită şi, respectiv, ser de porc antigamaglobuline umane cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Fluorescenţa intensă şi uniformă a epiteliului glandular este evidenţiată prin imunofluorescenţă indirectă. ×200.

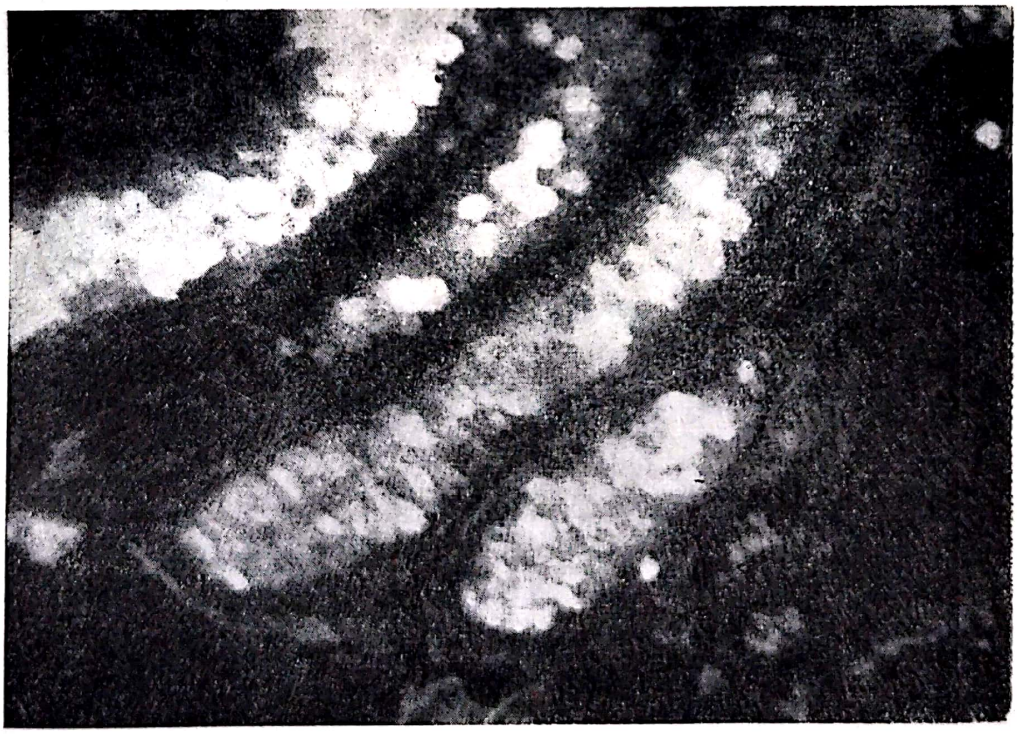


Fig. 10. — Mucoasă de colon uman normal (secţiune longitudinală) incubată cu ser de bolnav de rectocolită şi, respectiv, ser de porc antigamaglobuline umane, cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Fluorescenţa celulelor glandulare mucosecretoare. Imunofluorescenţă indirectă. ×200.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 11. — Mucoasă de colon uman normal (secţiune transversală) incubată cu ser de bolnav de rectocolită şi, respectiv, ser de porc antigamaglobuline umane cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Fluorescenţă mai puţin intensă şi inegală a glandelor, comparativ cu cea observată în figura 9. Imunofluorescentă indirectă. ×200.

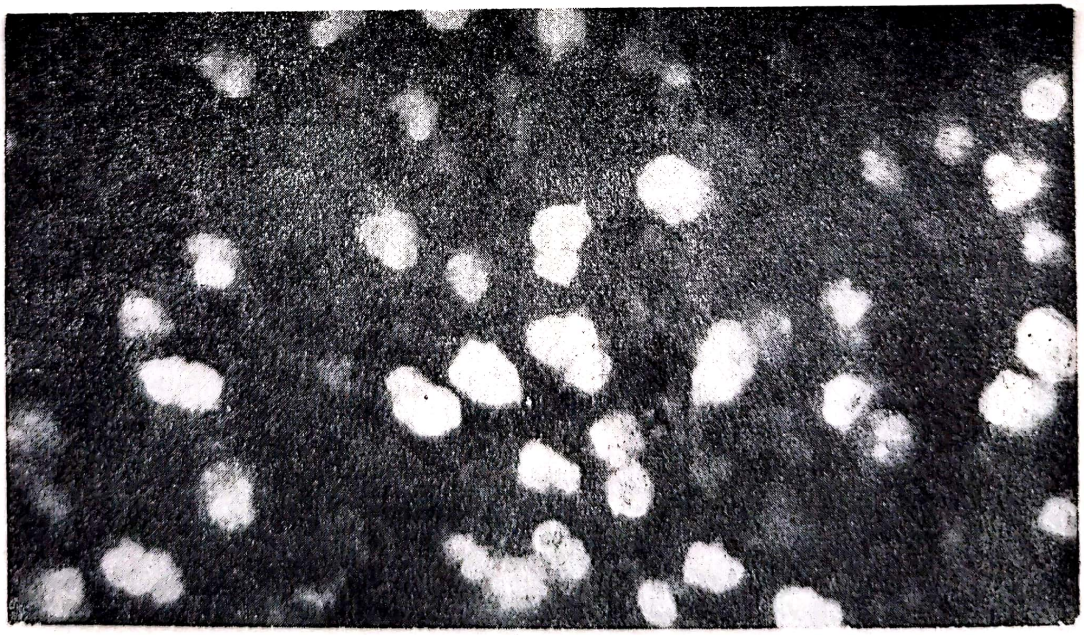


Fig. 12. — Ficat de şobolan (secţiune nefixată efectuată la criostat), incubat cu ser de bolnav cu rectocolită hemoragică şi, respectiv, ser de iepure antigamaglobuline umane, cuplat cu izocianat de fluoresceină. Fluorescenta de tip „omogen" şi „pătat" a nucleilor. Imunoflurescenţă indirectă. ×400.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 4

Anticorpii anticolon în rectocolita hemoragică (Remisiune)

Nr.	Bolnavul	Momentul testării		Mucoasă de colon uman					
				Autoloagă		Omoloagă			
				secţiune în bloc de parafină		secţiune la criostat		secţiune în bloc de parafină	
		Puseu	Remisiune	HIF directă	HIF indirectă	Adult	Făt	Adult	Făt
23	M.M.	—	+	—	—	+	—	+	+
24	M.S.	—	+	—	—	—	—	—	—
25	H.V.	—	+	—	—	—	—	—	—
26	A.M.	—	+	—	—	—	—	—	—
27	M.I.	—	+	—	—	—	+	+	+
28	M.E.	—	+	—	—	ND	—	—	—
29	F.R.	—	+	ND	ND	—	—	—	—
30	S.I.	—	+	ND	ND	+	+	+	+
31	Z.T.	—	+	—	—	—	—	—	—
32	V.I.	—	+	ND	ND	+	+	+	+
33	V.A.	—	+	ND	ND	—	—	—	ND
34	B.S.	—	+	ND	ND	—	—	—	—
35	T.F.	—	+	ND	ND	+	—	+	—
36	M.S.	—	+	ND	ND	—	—	—	—
37	B.A.	—	+	ND	ND	—	—	N	—
38	R.V.	—	+	ND	ND	—	—	—	—
39	M.E.	—	+	ND	ND	+	+	+	+
40	N.F.	—	+	ND	ND	—	—	—	—

HIF = histoimunofluorescenţă
ND = nedeterminat

Rezultatele constatate prin folosirea substratului antigenic de la făt nu se suprapun întru totul cu acelea obţinute pe mucoasă de adult (obs. 14 şi 18 din tabelul nr. 3 şi obs. 23, 27 şi 35 din tabelul nr. 4). În cele două tabele se observă negativitatea constantă a testelor efectuate pe mucoasă autologă.

Anticorpii anticolon sînt îndreptaţi împotriva celulelor epiteliului glandular secretor de mucus al colonului (Dejica şi colab., 1969; Harrison, 1965b; Kleist şi Burtin, 1966; Koffler şi colab., 1962; Lagercrantz şi colab., 1966; Mc Given şi colab., 1967 b; Oudea şi colab., 1967; Wright şi Truelove, 1966 c; Zeromski şi colab., 1970). Dispoziţia coloraţiei fluorescente este identică cu aceea a mucopolizaharidelor acide evidenţiate prin reacţia cu albastru alcian şi fier coloidal (Curran, cit. de Harrison 1965 a).

Distribuţia antigenelor mucoasei colonului, demonstrată prin adresabilitatea anticorpilor corespunzători, este similară cu cea observată în condiţii experimentale cu seruri anticolon. Lord şi colab. (1962) au imunizat iepuri cu omogenat de mucoasă normală de colon uman şi de adenocarcinom al colonului. Antiserurile obţinute au realizat o fluorescenţă identică cu aceea obţinută de anticorpii anticolon din rectocolita hemora-

Scanned with OKEN Scanner

gică. Un tip similar de fluorescență s-a obținut cu ser antimicrosomi extrași din mucoasa colonului uman (Nairn și colab., 1962).

Natura imunologică a reacției dintre serul de bolnav și celulele epiteliului glandular a fost demonstrată convingător cu ajutorul testelor de inhibiție : fluorescența este abolită prin incubarea prealabilă a substratului antigenic cu globuline nemarcate ale aceluiași bolnav, înainte de aplicarea serului de rectocolitic cuplat cu fluorocrom (Broberger și Perlmann, 1962).

Absența fluorescenței mucoasei consecutive folosirii serului autolog (imunofluorescență indirectă) a fost observată de o serie de cercetători (Barbiano de Belgiojoso și Cirla, 1968 ; Harrison, 1965a ; Koffler și colab., 1962 ; Kraft și colab., 1966). Acest fenomen demonstrează că nu există anticorpi anticolon fixați pe celulele mucoasei. Lipsa de fluorescență a mucoasei autologe, (imunofluorescență directă) observată de noi la toți bolnavii, este concordantă cu observațiile lui Kraft și colab. (1966), dar diferită de rezultatele obținute de Harrison (1965a) și de Wright și Truelove (1966c).

Investigații paralele efectuate prin metode sero- și respectiv histoimunologice nu au furnizat rezultate asemănătoare. Astfel, Zeromski și colab. (1970) efectuînd determinări de anticorpi anticolon au scos în evidență neconcordanța netă dintre hemaglutinarea pasivă și imunofluorescența indirectă. Broberger și Perlmann (1962) au stabilit o corelație între titrul hemaglutinant și coloratia fluorescentă. Cu serurile slabe se obțin mai puține rezultate pozitive prin imunofluorescență, în schimb la titrurile hemaglutinante mari există o concordanță între rezultatele obținute prin utilizarea celor două metode (Lagercrantz și colab., 1966). Suprapunerea acestora este netă la titruri hemaglutinante de peste 1 : 16 (McGiven și colab., 1967b).

Originea anticorpilor anticolon pune în discuție atît locul de formare, cît și factorii care le stimulează sinteza. S-au evidențiat anticorpi hemaglutinanți față de extracte fenol-apă din colon uman în microsomii ganglionilor limfatici regionali la rectocolitici care au fost supuși colectomiei (Perlmann și Broberger, 1960). Acești anticorpi nu au fost observați în ganglionii limfatici ileali. Locul de formare nu poate fi precizat decît în măsura în care se va răspunde la unele întrebări reciproc condiționate : se găsesc acești anticorpi și în ganglionii limfatici ai colonului normal ? Există vreo concordanță între existența anticorpilor și titrul lor în ser, pe de o parte și în ganglionii limfatici, pe de altă parte ? Sinteza acestor anticorpi în plasmocitele corionului mucoasei are loc deopotrivă la bolnavi și la subiecți sănătoși ?

Natura anticorpilor anticolon. Lipsa concordanței între diferitele metode de evidențiere a anticorpilor anticolon poate fi cauzată de natura lor diferită, adică de apartenența la clase diferite de imunoglobuline. Astfel, anticorpii hemaglutinanți față de extracte fenol-apă din colonul de șobolan aparțin îndeosebi tipului 19S (Kirsner și Palmer, 1954). Pentru acest motiv, metoda hemaglutinării este mai eficientă pentru evidențierea anticorpilor de tip IgM (Benedict, 1965).

Rezultatele cercetărilor efectuate de noi (Dejica, 1972) cu seruri antiimunoglobulinice marcate (monospecifice), la rectocolitici și persoane sănătoase, sînt prezentate în tabelul nr. 5. Astfel, s-a constatat că, atît la bolnavi, cît și la subiecții sănătoși, anticorpii anticolon aparțin diferitelor clase de imunoglobuline. La unele dintre persoanele investigate, anticorpii fac parte din mai multe clase (serurile nr. 9, 30 și 3 din tabelul nr. 5). Nu am întîlnit anticorpi anticolon de tip IgE, nici la bolnavii la care am

Scanned with OKEN Scanner

evidenţiat frecvente plasmocite IgE-secretoare în mucoasa rectală. Se exclude originea monoclonală a acestor anticorpi, afirmată anterior prin determinări făcute cu aceeaşi metodă (Harrison, 1965a; McGiven şi colab.,

Tabelul nr. 5

Clasele de imunoglobuline ale anticorpilor anticolon în rectocolita hemoragică

Clase de Ig	Ser nr.*	Anticorpi anticolon											
		Rectocolită hemoragică							Martori sănătoşi				
		3	9	14	18	26	30	32	1	2	3	4	5
IgG		+	+	−	+	+	+	+	−	+	+	−	+
IgM		+	+	+	−	−	+	−	+	−	+	+	+
IgA		−	+	−	+	−	+	+	−	+	+	−	−
IgE		−	ND	ND	ND	−	−	−	ND	−	−	ND	−

* Nr. corespunde celor din tabelele nr. 3 şi 4
ND = nedeterminat

1967b). La patru din cei 10 bolnavi cercetaţi de Zeromski şi colab. (1970), s-au pus în evidenţă anticorpi de tip IgG, IgM şi IgA, dar nici unul din clasele IgD şi IgE.

La majoritatea persoanelor sănătoase apar anticorpi hemaglutinanţi faţă de microbii intestinali, aparţinînd clasei IgM (Michael şi Rosen, 1963).

Nespecificitatea de organ, specie şi boală a anticorpilor anticolon. Pentru aprecierea semnificaţiei anticorpilor circulanţi în general, este necesar să precizăm specificitatea adresabilităţii faţă de organul afectat, specificitatea de specie şi boală. Exemplul cel mai elocvent este cel al anemiei hemolitice cîştigate (autoimune), în care anticorpii racţionează exclusiv cu „celula ţintă" — eritrocitul — asupra căruia exercită un efect distructiv (Leddy şi Swisher, 1971). Prezenţa factorilor seroimuni nespecifici nu exclude însă afirmarea perturbării homeostaziei imune şi a unei posibile intervenţii în patogeneză a autoimunităţii, chiar dacă nu intervin în agresiunea directă asupra organului respectiv (Fodor şi Părău, 1967). Pe de altă parte, asocierea cu procese autoimune aparent neînrudite, este o dovadă a intervenţiei mecanismelor autoimune în patogeneza unei boli (Mackay şi Burnet, 1963, 1966).

Într-un studiu efectuat în 1972, Dejica a urmărit cîteva probleme necesare stabilirii unei eventuale specificităţi de organ, de specie şi de boală a anticorpilor anticolon şi anume: corelaţia dintre anticorpii anticolon şi alţi anticorpi, necesară pentru a afla dacă anticorpii faţă de structurile extracolon sînt mai frecvenţi la rectocolitici care au anticorpi anticolon; eventuala concordanţă între diferiţi anticorpi, studiaţi pe substrat antigenic uman şi animal; prezenţa anticorpilor anticolon în alte boli digestive şi nedigestive. Serurile obţinute de la 13 bolnavi care prezentau anticorpi anticolon, şi de la 13 bolnavi fără aceşti anticorpi au fost testate pentru evidenţierea anticorpilor antinucleari, anticelule parietate, anticelule epiteliale gastrice şi antijejunali. Grupul de control pentru anticorpi antinucleari a fost reprezentat de seruri de la donatori de sînge. Pentru verificarea specificităţii de specie, au fost efectuate investigaţii pe substrat antigenic (mucoasă de colon) provenit de la şobolan şi cîine. Anticorpii anticolon în alte boli digestive şi boli autoimune au fost urmăriţi de asemenea la un mare număr de bolnavi (Dejica şi colab., 1972).

Scanned with OKEN Scanner

Aşa cum se vede în tabelul nr. 6, anticorpii antinucleari apar deopotrivă la bolnavi care au şi la cei care nu au anticorpi anticolon. Pozitivitatea constă în fluorescenţă de tip mixt („difuză" şi „pătată") a nucleilor celule-

Tabelul nr. 6

Anticorpii antinucleari, anticelule parietale, anticelule epiteliale gastrice şi jejunale în serul bolnavilor cu rectocolită hemoragică

			Cu anticorpi anticolon uman													Fără anticorpi anticolon uman												
		Ser nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ANTICORPI	Antinucleari	Pe ficat de şobolan	–	–	–	+	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–
		Pe frotiu	–	–	–	+	–	–	–	+	–	+	–	–	–	–	+	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	+	–
	Anticelule parietale	Mucoasă gastrică (corp) umană	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–
	Anticelule epiteliale gastrice		–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–
	Antijejunali	Mucoasă jejunală	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

lor hepatice — constatată la folosirea ca substrat antigenic a ficatului de) şobolan (fig. 12) — şi a nucleilor granulocitari, evidenţiabilă prin metodas frotiului (fig. 13).

Frecvenţa scăzută a anticorpilor antinucleari găsită de noi contrastează cu rezultatele altor cercetări care au semnalat o incidenţă mult mai ridicată (Bárta şi colab., 1964; Calabresi şi colab., 1961; Thayer şi colab., 1961, 1963a). Proporţia rezultatelor pozitive întîlnită de noi nu se deosebeşte semnificativ de cea constatată la persoanele sănătoase. Prin această observaţie datele noastre se apropie de cele obţinute de Deodhar şi colab., 1969; Faber şi Elling, 1965; Harrison, 1965c; Taylor, 1965. Discordanţele ivite între rezultate se pot explica prin reactivitatea diferită a serurilor faţă de substrate antigenice provenite din variate ţesuturi, prin variatele circumstanţe tehnice, ca fixarea secţiunii, conţinutul în gamaglobuline 7S sau 19S ale conjugatului fluorescent, diluarea sau nediluarea serului, prezenţa complementului ş.a. (Beck, 1969; Faber şi Elling, 1965; Mandema şi colab., 1961).

Merită menţionate constatările lui Thayer şi Spiro (1963a) care au constatat anticorpi antinucleari la 1/4 din rudele bolnavilor cu rectocolită hemoragică. Altă serie de cercetări a demonstrat aceeaşi incidenţă crescută la membrii de familie, cu o frecvenţă de şapte ori mai mare la rudele de sex femenin (Polcák şi colab., 1967).

Scanned with OKEN Scanner

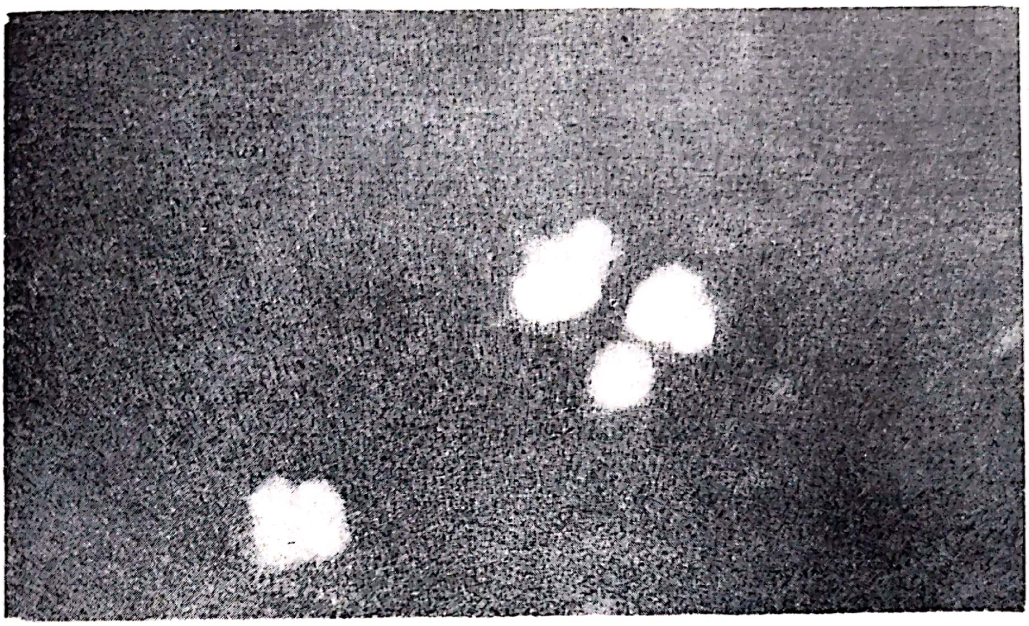


Fig. 13. — Frotiu sanguin uman fixat în etanol 96%, incubat cu ser de bolnav cu rectocolită hemoragică și, respectiv, ser de porc antigamaglobuline umane cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Fluorescența nucleilor leucocitelor polinucleare și a unui limfocit. Imunofluorescență indirectă. ×400.

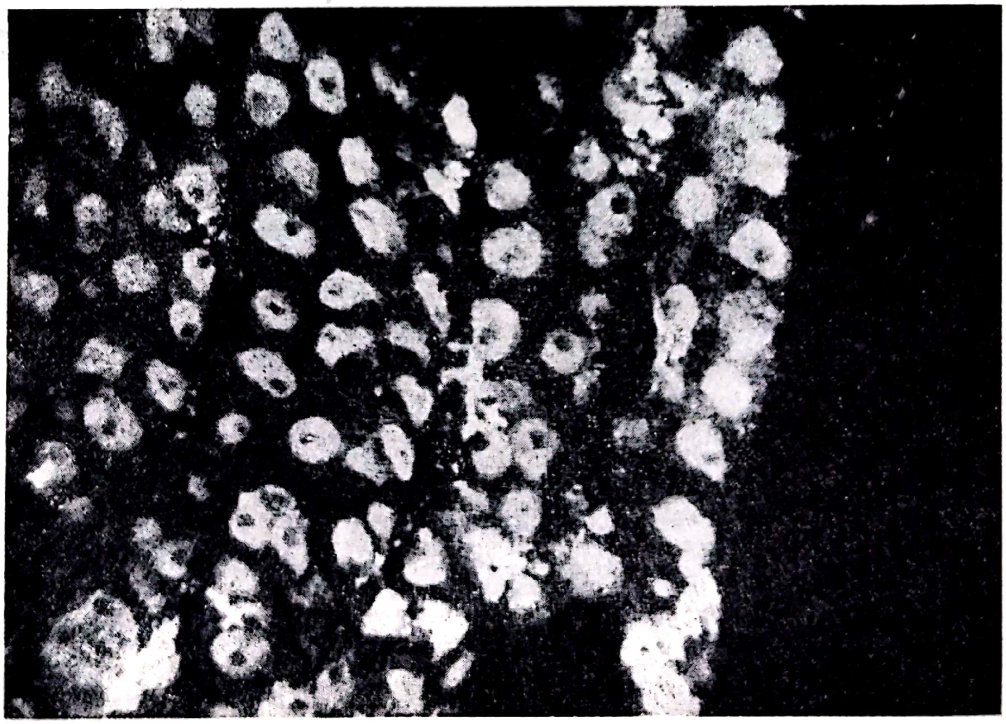


Fig. 14. — Mucoasă gastrică umană (secțiune la criostat, nefixată) incubată cu ser de bolnav cu rectocolită hemoragică și, respectiv, ser de porc antigamaglobuline umane, cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Fluorescența citoplasmei celulelor parietale. Imunofluorescență indirectă.: ×200.

Scanned with OKEN Scanner

Anticorpii anticelule parietale au fost de asemenea rar intilniți. În figura 14 se observă reacția pozitivă pe substrat antigenic uman (mucoasă, gastrică fundică). Harrison (1965c) constată acești anticorpi la foarte puțini rectocolitici, în timp, ce Taylor (1965) semnalează reacții pozitive la o treime din bolnavii cercetați.

Anticorpii anticelule epiteliale gastrice au fost găsiți de noi la un singur bolnav. În figura 15 și 16 se observă fluorescența specifică a epiteliului de suprafață și a celui glandular.

Anticorpii antijejunali sînt prezenți în mod exclusiv la toți bolnavii care au anticorpi anticolon. Atît pe secțiune longitudinală (fig. 17), cît și pe secțiune transversală (fig. 18) se constată că anticorpii antijejunali — ca și cei anticolon — reacționează cu celulele caliciforme secretoare de mucus. Corespondența jejunocolitică și absența celei gastrocolitice au fost semnalate și în cursul altor cercetări (Harrison, 1965b; McGiven și colab., 1967b; Wright și Truelove, 1966c). Absența reacțiilor pozitive față de celulele mucosecretante ale stomacului atrage atenția asupra faptului că, în timp ce antigenul intestinal este un constituent al mucusului, antigenul gastric nu este înrudit imunologic cu cel intestinal.

Reacția serurilor față de epiteliul gastric poate fi abolită prin absorbția cu omogenat de mucoasă gastrică, dar fluorescența nu este influențată cînd serul bolnavului se aplică pe jejun (Harrison 1965b). Omogenatul de mucoasă de colon absoarbe anticorpii antiintestinali, dar nu influențează pe cei antigastrici.

În tabelul nr. 7 am înregistrat rezultatele obținute prin testarea serurilor pe colon de șobolan și de cîine. În figurile 19 și 20, se remarcă fluo-

Tabelul nr. 7

Anticorpii anticolon de șobolan și cîine în serul bolnavilor cu rectocolită hemoragică

		Cu anticorpi anticolon uman										Fără anticorpi anticolon uman								
	Ser. nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Anticorpi anticolon	Șobolan (criostat)	−	+	+	−	+	+	+	+	−	−	+	−	−	+	−	−	−	+	+
	Cîine (parafină)	−	−	ND	ND	ND	ND	−	+	ND	+	−	−	ND	+	−	ND	+	ND	−

ND = nedeterminat

rescența specifică a glandelor colonului de șobolan. Anticorpii față de mucoasa colonului de șobolan sînt frecvenți, însă nu sînt concordanți cu cei antimucoasă umană. La patru bolnavi apar anticorpi anti colon de șobolan, în lipsa vreunei reacții pe mucoasa umană.

Grupul de cercetare al lui Perlmann (Hammarström și colab., 1965; Perlmann și colab., 1965) a demonstrat comunitatea antigenică a mucoaselor de colon uman și de șobolan. Ulterior, s-a folosit frecvent substratul antigenic de la șobolan pentru evidențierea anticorpilor anticolon la rectocolitici (Lagercrantz și colab., 1966; McGiven și colab., 1967a; Zweibaum și Bouhou, 1970). Frecvența testelor pozitive pe mucoasă de colon de șobolan atestă pe de o parte existența unei înrudiri antigenice cu mucoasa

Scanned with OKEN Scanner

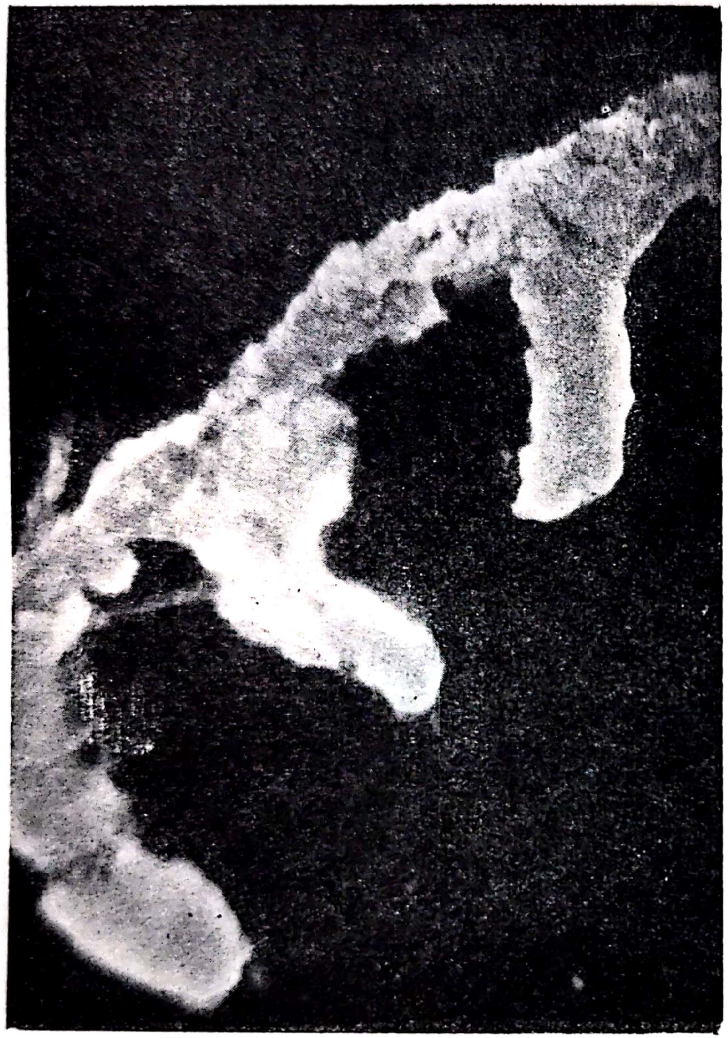


Fig. 15. — Mucoasă gastrică umană (secţiune la criostat, fixată în etanol 96 %) incubată cu ser de bolnav cu rectocolită hemoragică şi, respectiv, ser de porc antigamaglobuline umane, cuplat cu izocioanat de fluoresceină. Fluorescenţa epiteliului de suprafaţă şi din profunzime. Imunofluorescenţă indirectă. ×200.

Fig. 16. — Mucoasă gastrică umană (secţiune transversală), incubată cu ser de bolnav cu rectocolită hemoragică şi, respectiv ser de porc antigamaglobuline umane cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Fluorescenţa glandelor gastrice din profunzime. Imunofluorescenţă indirectă ×120.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 17. — Mucoasă jejunală umană (secțiune longitudinală în bloc de parafină, metoda Sainte-Marie) incubată cu ser de bolnav cu rectocolită hemoragică și, respectiv, ser de porc antigamaglobuline umane cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Fluorescența celulelor caliciforme. Imunofluorescență indirectă. ×200.

Fig. 18. — Mucoasă jejunală umană (secțiune transversală), incubată cu ser de bolnav de rectocolită și ser de porc antigamaglobuline umane cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Imunofluorescență indirectă. ×200.

Scanned with OKEN Scanner

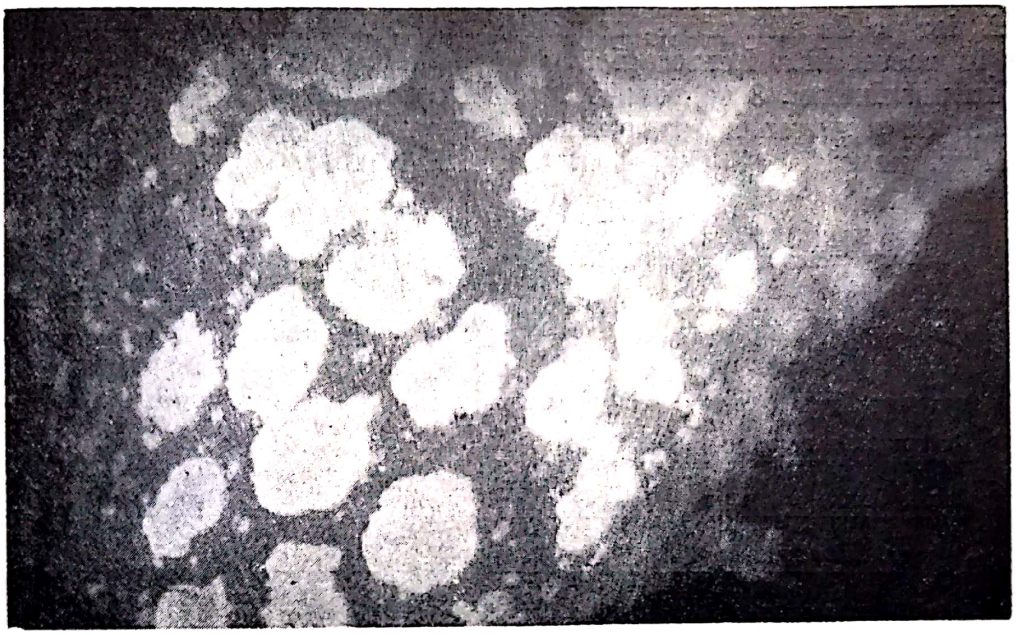


Fig. 19. — Colon de șobolan (secțiune transversală la criostat), incubat cu ser de bolnav cu rectocolită hemoragică și, respectiv ser de porc antigamaglobuline umane cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Fluorescența epiteliului glandular și a mucusului din lumen. Imunofluorescență indirectă. ×120.

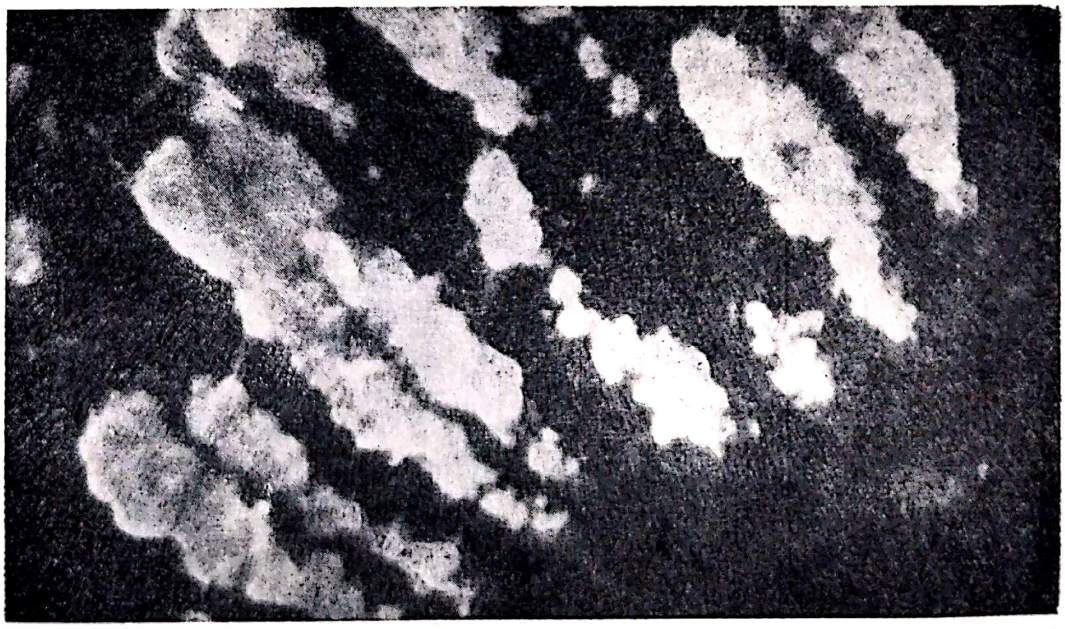


Fig. 20. — Colon de șobolan (secțiune longitudinală) incubat cu ser de bolnav cu rectocolită și, respectiv, ser de porc antigamaglobuline umane cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Imunofluorescență indirectă. ×400.

Scanned with OKEN Scanner

umană, iar pe de altă parte, nespecificitatea de specie a anticorpilor anticolon în rectocolita hemoragică.

În tabelul nr. 8 se constată incidența mare a anticorpilor anticolon în bolile cu patogeneză autoimună (lupoeritematoviscerită, sclerodemie, artrită reumatoidă) și posibil autoimună (hepatită cronică progresivă).

Tabelul nr. 8

Anticorpii anticolon evidențiați în boli autoimune, enteropatia cronică nespecifică și în diverse boli digestive (Dejica, 1972)

Boala	Nr. seruri testate	Nr. seruri pozitive
Enteropatie cronică nespecifică	18	2
Boală Crohn	1	0
Lupoeri tematoviscerită	7	2
Artrită reumatoidă	4	1
Hepatită cronică progresivă	16	5
Sclerodermie	8	3
Dermatomiozită	1	0
Anemie pernicioasă	1	1
Boli digestive diverse (ulcer duodenal, colecistopatii cronice, colon iritabil)	16	2*

* Ulcer duodenal – un bolnav din 12
Colon iritabil – un bolnav din 3

Anticorpii anticolon au fost descriși anterior la bolnavii cu colagenoze (Broberger și Perlmann, 1959; Deodhar și colab., 1969), și anemie pernicioasă (McGiven și colab., 1967b). Deodhar și colab. (1969) constată acești anticorpi la 50% din bolnavii cu lupoeritematoviscerită, artrită reumatoidă, glomerulonefrită, tiroidită, anemie pernicioasă. Harrison (1965a) folosind metoda imunofluorescenței indirecte, nu evidențiază seruri pozitive la bolnavii cu aceste suferințe. Explicația ar putea rezida în titrul atît de scăzut de anticorpi în bolile amintite, încît aceștia din urmă să nu poată fi decelați decît cu metode mai sensibile decît imunofluorescența, cum este hemaglutinarea pasivă.

Mecanismul apariției și semnificația anticorpilor anticolon și a celor antijejunali, pe care i-am observat în bolile autoimune sînt încă incomplet elucidate (Dejica și colab., 1972). Prezența acestor anticorpi în boli cu importante perturbări imunologice, cum este lupoeritematoviscerita, exprimă fără îndoială prezența unor tulburări ale mecanismelor de recunoaștere imunologică. Pe de altă parte, manifestările intestinale din colagenoze, îndeosebi din lupoeritematoviscerită și sclerodemie (Heinz și colab., 1963; Kurlander și Kirsner, 1964), ar putea avea un substrat imunologic, în care anticorpii antienterali și anticolon par să dețină un rol important (Dejica și colab., 1972).

Specificitatea de boală a anticorpilor anticolon este discutabilă (Dejica, 1972; Kirsner, 1970). Astăzi se comentează mult relația patogene-

Scanned with OKEN Scanner

tică dintre rectocolita hemoragică şi boala Crohn (Shorter şi Shephard, 1975). Cu ajutorul metodelor de imunoprecipitare (Kyle şi colab., 1963; Williams, 1965) şi imunofluorescenţă indirectă (Harrison, 1965a; Koffler şi colab., 1962) nu s-au demonstrat anticorpi anticolon în boala Crohn. Utilizarea testelor de hemaglutinare cu antigen de colon de şobolan a condus la constatarea unor titruri înalte la unii bolnavi, îndeosebi la cei cu interesare colică (Deodhar şi colab., 1969; Lagercrantz şi colab., 1966). Thayer şi colab. (1969) evidenţiază aceşti anticorpi la 42,8% din bolnavii cu „colită granulomatoasă" şi numai la 13,3% din cei cu „enterite regionale". Există părerea că rectocolita hemoragică şi colita Crohn au o origine comună (Perlmann şi Broberger, 1969). Diferenţa dintre ele ar consta în tipul morfologic şi clinicoevolutiv de manifestare faţă de factori apropiaţi sau identici (Thayer şi colab., 1969).

În alte boli ale intestinului gros, anticorpii anticolon se comportă diferit. Astfel, în dizenteria amoebiană aceştia se întîlnesc la 13% din bolnavi, iar în alte boli intestinale lipsesc (Thayer şi colab., 1969). Şi aici deosebirile par legate de metoda de investigare folosită, întrucît prin imunofluorescenţă nu se evidenţiază anticorpi anticolon (Wright şi Truelove, 1960), în timp ce prin hemaglutinare, se constată o frecvenţă de 13% a acestora (Thayer şi colab., 1969). Explicaţia ar putea fi dată de titrul scăzut de anticorpi. În cancerul colonului s-au demonstrat niveluri ridicate de anticorpi (peste 1/160 unităţi de hemaglutinare) la 52% din bolnavi, comparativ cu 13% în alte boli intestinale şi 3% în diferite alte îmbolnăviri (Kleist şi Burtin, 1966).

Apariţia anticorpilor anticolon în bolile neintestinale, precum şi la persoane sănătoase nu pledează împotriva specificităţii de boală a acestor anticorpi, deoarece antigenul utilizat este din punct de vedere imunologic heterogen (Lagercrantz şi colab., 1966, 1968; Perlmann şi colab., 1965).

Mecanismul formării anticorpilor anticolon. Se ştie că în boli cu patogeneză autoimună certă, anticorpii faţă de o anumită structură tisulară se pot dovedi fie dăunători, fie lipsiţi de importanţă, fie chiar utili (Ginsberg, 1971; Kraft şi Kirsner, 1968). Se apreciază că de cele mai multe ori sînt consecutivi instalării leziunilor (Blackburn, 1965; Thomas, 1964).

În rectocolita hemoragică este greu de precizat dacă anticorpii anticolon preced apariţia inflamaţiei mucoasei sau se succed acesteia. Perlmann şi colab., (1973) reactualizează această discuţie şi se plasează pe poziţia primei eventualităţi: anticorpii anticolon nu sînt secundari leziunilor colonului. Aşa cum am arătat, titrurile înalte sînt rare la persoanele sănătoase. Pe de altă parte, alterările severe, extinse şi de lungă durată ale mucoasei colonului, cum se constată frecvent în dizenteria amoebiană, nu se însoţesc de titruri înalte ale anticorpilor anticolon (Lagercrantz şi colab., 1968). Aceste observaţii sugerează că inflamaţia colonului în sine nu este responsabilă de formarea anticorpilor antimucoasă.

S-a semnalat că nu există corelaţie între titrul anticorpilor şi starea clinică a bolnavului cu rectocolită hemoragică, exprimată prin extinderea leziunilor, severitatea bolii sau prezenţa complicaţiilor extracolon (Harrison, 1965a; Lagercrantz şi colab., 1966; Thayer şi colab., 1969). În plus, îndepărtarea chirurgicală a colonului şi rectului nu modifică titrul anticorpilor anticolon, care rămîne constant ani de zile (Barbiano di Belgioioso e Cirla, 1968; Dejica, 1972; Harrison, 1967; Lagercrantz şi colab., 1966). Tot în sprijinul ideii că anticorpii anticolon nu apar consecutiv ulceraţiei mucoasei vine şi frecventa lor evidenţiere la rudele apropiate ale bolnavi-

Scanned with OKEN Scanner

lor. Titrul de 1 : 16 sau mai mare a fost găsit la 58% din bolnavele cu rectocolită, 35% din rudele de gradul întîi, de sex femenin, şi numai 18% din femeile sănătoase neînrudite cu bolnavele (Lagercrantz şi colab., 1971).

Experienţele pe animal au adus ample dovezi că toleranţa faţă de diferite antigene tisulare autoloage se poate perturba, şi consecutiv pot apărea leziuni de tip autoimun, dacă se injectează antigeni înrudiţi imunologic cu macromoleculele gazdei (Weigle şi colab., 1971). Astfel, la iepure, se pot induce auto- şi aloanticorpi faţă de mucoasa colonului, prin imunizare cu extract de colon de şobolan sau colon alogenic denaturat (Ford şi Kirsner, 1967; Holborow şi colab., 1963; Mitschke şi Kracht, 1968). Acelaşi răspuns se obţine prin experiment invers, adică imunizînd şobolanii cu extract antigenic de la iepure (Mitschke şi Kracht, 1968; Perlmann şi colab., 1967).

De un interes deosebit este faptul că bacteriile, care populează în mod obişnuit intestinul, posedă antigeni de suprafaţă foarte similari din punct de vedere chimic şi structural cu cei ai tractului gastrointestinal (Asherson, 1968). Iepurii şi şobolanii imunizaţi cu aceşti antigeni bacterieni elaborează, prin reacţie încrucişată, anticorpi anticolon (Asherson şi Holborow, 1966; Cooke şi colab., 1968; Perlmann şi colab., 1967).

Numeroase cercetări au obţinut reacţii încrucişate între un lipopolizaharid extras din Escherichia coli 014 şi antigene ale mucoasei colonului de om şi de şobolan (Lagercrantz şi colab., 1968). Faţă de acest tip de E. coli, şi numai faţă de el, s-au demonstrat titruri ridicate de anticorpi în serul multor bolnavi cu rectocolită hemoragică (Perlmann şi colab., 1965, 1967). Rezultate similare au fost obţinute cu seruri provenind de la rudele apropiate, de sex feminin, ale bolnavilor (Lagercrantz şi colab., 1971). Mai mult, anticorpii care reacţionează cu mucoasa de colon uman pot fi inhibaţi prin incubare prealabilă cu extract lipopolizaharidic de E. coli 014 (Lagercrantz şi colab., 1968). Prin inhibarea hemaglutinării, s-a demonstrat că atît acest tip de E. coli, cît şi colonul steril de şobolan conţin cantităţi importante din aşa-numitul „antigen comun" sau „heterogenetic" descris de Kunin, prezent în concentraţie redusă la cele mai multe Enterobacterii, cît şi la alte bacterii Gram-negative (Hammarström şi colab., 1971; Kunin şi colab., 1962, 1963; Neter şi colab., 1964).

Intervenţia bacteriilor în formarea anticorpilor anticolon este susţinută şi de alte observaţii, cum ar fi (Kirsner, 1970): inhibarea anticorpilor anticolon de şobolan — evidenţiaţi în serul bolnavilor cu rectocolită — prin extracte de E. coli 014, antigene de mucoasă de colon steril de şobolan, colon de iepure şi om; producerea anticorpilor anticolon la iepuri prin injectarea de extracte E. coli izolată de la bolnavi cu rectocolită hemoragică; demonstrarea anticorpilor anticolon la şobolani „sterili", contaminaţi cu variate tipuri de clostridii.

Ca argument în favoarea unui răspuns imunologic generat de bacteri se poate adăuga şi observaţia clinică potrivit căreia, la unele persoane rectocolita se instalează după un episod de „diaree infecţioasă" (Taylor şi Truelove, 1962). O semnificaţie similară o au recăderile apărute după infecţii intercurente, digestive sau respiratorii (Wright, 1967). Reacţii de acest tip au fost descrise şi bine documentate de Kaplan (1965a, 1965b) în reumatismul acut. Conform acestui autor, înrudirea antigenică între miocard şi unele specii de streptococ hemolitic (grup 4, tip 5 Lancefield) explică apariţia — după infecţii cu acest germen — a anticorpilor serici care reacţionează încrucişat cu muşchiul cardiac.

Scanned with OKEN Scanner

Un alt aspect al relaţiei dintre bacteriile intestinale şi rectocolita hemoragică a fost relevat recent de Monteiro şi colab. (1971). Folosind metoda imunofluorescenţei indirecte, aceşti autori au urmărit în mucoasa rectocolică anticorpii faţă de bacteriile fecale. Reacţii pozitive au fost obţinute doar faţă de germenii anaerobi (autologi sau omologi) provenind de la rectocolitici. Pornind de la constatarea că mucoasa colică a persoanelor sănătoase nu conţine anticorpi faţă de flora fecală proprie, autorii afirmă că anticorpii din ser reacţionează numai cu germenii aerobi izolaţi din mucoasa bolnavilor. Anticorpii faţă de anaerobi ar fi produşi la nivelul plasmocitelor mucoasei rectale, ca răspuns la stimularea antigenică prin anaerobi. iar anticorpii faţă de germenii aerobi ar apărea ca urmare a stimulării sistemice printr-o bacteriemie tranzitorie.

În fine, bacteriile Gram-negative sînt bogate surse de endotoxine, cunoscute a fi puternic antigenice (Thomas, 1961). Existenţa acestor endotoxine în serul unor rectocolitici a fost demonstrată de Gilbert şi Ravelo (1968). Endotoxinele ar funcţiona ca adjuvant în declanşarea unui răspuns imun la bacteriile intestinale, stimulînd, prin urmare, sinteza anticorpilor anticolon (Watson, 1969).

Kirsner (1970) sistematizează intervenţia bacteriilor intestinale în patogeneza rectocolitei hemoragice în felul următor : o infecţie enterală şi/sau colică determină un răspuns imun faţă de antigenii bacterieni şi realizează o reacţie autoimună îndreptată către structurile antigenice înrudite din mucoasa colonului. S-ar putea ca antigenul bacterian să inducă ruperea toleranţei imunologice sau alterarea configuraţiei antigenice a epiteliului mucoasei prin incorporarea la acest nivel a produşilor metabolici bacterieni (de exemplu, a acidului epsilondiaminopimelic) sau prin ataşare la suprafaţa mucoasei, ca o combinaţie haptenică. Cercetările ulterioare încearcă să aducă date suplimentare pentru elucidarea semnificaţiei antigenilor bacterieni cu reacţie încrucişată (Perlmann şi Broberger 1969).

Semnificaţia anticorpilor anticolon. Pentru început trebuie rezolvată întrebarea dacă se poate stabili o relaţie cauzală între prezenţa anticorpilor anticolon şi apariţia sau evoluaţia rectocolitei hemoragice.

Există dovezi că anticorpii anticolon nu sînt răspunzători direct de instalarea rectocolitei hemoragice (Dejica, 1972). Acestea pot fi sistematizate, după cum urmează :

— lipsa corelaţiei între prezenţa şi titrul anticorpilor anticolon, pe de o parte, şi faza evolutivă a bolii (Dejica, 1972 ; Deodhar şi colab., 1969 ; Harrison, 1965a), durata, severitatea şi extinderea leziunilor (Dejica, 1972 ; Harrison, 1965b ; Lagercrantz şi colab., 1966 ; Wright şi Truelove, 1966c), pe de altă parte ;

— persistenţa anticorpilor anticolon, timp de mulţi ani după proctocolectomie totală (Beck, 1969 ; Dejica, 1972 ; Harrison, 1967 ; Lagercrantz şi colab., 1966) ;

— incidenţa ridicată a anticorpilor anticolon la bolnavii fără afecţiuni intestinale (Asherson şi Broberger, 1961 ; Deodhar şi colab., 1969).

— cercetările de imunofluorescenţă directă nu evidenţiază anticorpi anticolon şi complement fixaţi la nivelul celulelor epiteliului mucoasei colonului (Barbiano di Belgiojoso si Cirla, 1968, Dejica şi colab., 1969 ; Harrison, 1965a ; Koffler şi colab., 1962 ; Kraft şi colab., 1966) ;

— în culturi de ţesut, serul de la rectocolitici cu anticorpi anticolon nu exercită un efect asupra celulelor mucoasei de colon fetal, chiar dacă

Scanned with OKEN Scanner

se adaugă complement (Broberger şi Perlmann, 1963 ; McGiven şi colab., 1967b);

— în fazele evolutive ale bolii, complementul seric este normal sau chiar crescut, spre deosebire de unele boli autoimune, ca lupoeritematoviscerita, în care concentraţia acestuia scade aproape constant (Fletcher, 1965 ; Thayer şi Spiro, 1963b);

— absenţa fluorescenţei specifice pe mucoasa autoloagă la folosirea serului de rectocolitic, care dă reacţie pozitivă pe substrat antigenic omolog (Dejica, 1972 ; Kraft şi colab., 1966).

Din datele prezentate, reiese că în rectocolita hemoragică nu au putut fi verificate două argumente majore ale autoimunităţii — afinitatea anticorpilor faţă de mucoasa autoloagă şi citotoxicitatea lor —, iar cel de al treilea, aparţinînd „triadei" lui Bernier şi Terris (1965) — evidenţierea autoanticorpilor în ser — îşi pierde treptat din importanţa acordată pînă nu demult.

Argumente convingătoare împotriva patogenităţii directe a anticorpilor anticolon au fost aduse de cercetările efectuate de grupul lui Zweibaum (1969, 1970, 1971). Autorii au evidenţiat în serul cîinilor un sistem de izoanticorpi naturali specifici unor antigeni de grup din celulele secretoare de mucus ale tractului digestiv. Antigenele au fost denumite „x" şi „y" şi s-au dovedit independente faţă de aglutinogenii de grup sanguin. Ca şi în sistemul ABO uman, animalele posedă izoanticorpi specifici unor antigene care, deşi absente în secreţiile digestive proprii, sînt prezente în celulele secretoare de mucus de la animale omoloage. Cercetări efectuate la iepuri au demonstrat de asemenea izoanticorpi naturali îndreptaţi faţă de antigene de „grup colic" (Zweibaum şi Steudler, 1969a ; Zweibaum şi Bouhou, 1970b). La om, testări efectuate la 200 de persoane sănătoase au stabilit un izosistem de anticorpi de „grup digestiv" (Zweibaum şi Bouhou, 1970a). El include cel puţin trei antigeni şi nu este legat de sistemul sanguin ABO.

În 1969, Dejica şi colab. au sesizat că rezultatele obţinute cu acelaşi ser de rectocolitic pe mucoasă provenită de la diferiţi subiecţi nu se suprapun. Astfel, în timp ce pe mucoasa provenind de la subiectul „a" s-a obţinut reacţie pozitivă cu un ser de bolnav, efectuarea testării pe mucoasă prelevată de la subiectul „b" a dat un rezultat negativ. Ulterior, Dejica şi Diaconescu (1971a) au investigat serul de la opt bolnavi cu rectocolită hemoragică şi 20 de persoane sănătoase aparţinînd grupului sanguin AB. Selecţionarea a avut drept scop evitarea reacţiilor fals pozitive ce pot apărea între aglutininele A, B şi aglutinogenele corespunzătoare, care se elimină în secreţiile intestinale. Pe de altă parte, a fost evitată în felul acesta competiţia, demonstrată anterior, dintre aglutininele A, B şi anticorpii anticolon (Zweibaum şi Bouhou, 1970a). Iniţial s-a lucrat cu seruri nediluate, dar pentru prevenirea fenomenului de prozonă în imunofluorescenţă (Zweibaum şi colab., 1966, 1968), s-a recurs la dubla aplicare succesivă de ser nediluat şi la folosirea în paralel a două diluţii (1/4 şi 1/16). Substratul antigenic, pregătit după metoda Sainte-Marie (1962), a fost reprezentat de mucoasă rectală prelevată de la şase persoane sănătoase (grup sanguin A, B şi O) şi de mucoasă autoloagă.

Din datele consemnate în tabelul nr. 9 reiese că nu se obţine fluorescenţă specifică prin testarea serului pe mucoasă rectală proprie. Pe mucoasă omoloagă, repartiţia rezultatelor pozitive diferă de la un substrat antigenic la altul, indiferent de grupul sanguin al „donatorului".

Scanned with OKEN Scanner

În tabelul nr. 10 se prezintă rezultatele cercetărilor efectuate cu seruri obținute de la persoane sănătoase pe mucoasă de colon provenită de la subiecții citați în tabelul nr. 9. Se constată că unele persoane dau reacții

Tabelul nr. 9

Anticorpii anticolon evidențiați în serul bolnavilor cu rectocolită hemoragică după incubare cu mucoasă de colon provenind de la indivizi sănătoși

Ser bolnavi (gr. sanguină AB)	Mucoasă de colon (gr.sanguină)						
	Autoloagă	Omoloagă					
		A	A	O	B	O	O
1	−	−	+	−	−	+	+
2	−	+	+	+	+	+	+
3	−	+	−	−	+	−	−
4	−	−	−	−	−	−	−
5	−	+	−	+	+	−	+
6	−	−	−	−	−	−	−
7	−	−	+	−	−	−	+
8	−	+	+	+	−	+	+

Tabelul nr. 10

Anticorpii anticolon evidențiați în serul persoanelor sănătoase după incubare cu mucoasă de colon provenind de la bolnavi cu rectocolită hemoragică

Ser indivizi sănătoși (grupa sanguină AB)	Mucoasă de colon (grupa sanguină)					
	A	A	O	B	O	O
1	−	−	−	−	−	−
2	+	+	+	+	+	+
3	−	−	−	−	−	−
4	−	−	−	−	−	−
5	−	+	−	+	−	−
6	−	+	+	+	−	+
7	−	−	−	−	−	−
8	+	+	−	+	−	−
9	−	−	−	−	−	−
10	−	−	−	−	−	−
11	+	+	+	+	+	+
12	−	−	−	−	−	−
13	−	+	−	+	+	−
14	−	−	−	−	−	−
15	−	−	−	−	−	−
16	−	−	−	−	−	−
17	−	−	−	−	−	−
18	+	+	+	+	+	+
19	−	−	−	−	−	−
20	−	−	−	−	−	−
21	−	+	+	+	+	−

Tabelul nr. 11

Influența diluției serului asupra pozitivității anticorpilor anticolon la bolnavii cu rectocolită hemoragică

Ser bolnav*	Nediluat	1/4	1/16
1	−	−	+
2	+	+	+
3	−	+	+
5	−	−	+
7	−	+	+
8	+	+	+

* Numerele serurilor corespund celor din tabelul nr. 9

pozitive pe toate substratele folosite, altele furnizează numai reacții negative, iar la o a treia categorie se constată rezultate diferite de la un substrat antigenic la altul.

În tabelul nr. 11 se remarcă frecvența mai mare a testelor pozitive obținută prin folosirea serurilor diluate.

Zweibaum și colab. (1966) aduc unele observații importante cu privire la fenomenul aparent asimilabil celui cunoscut în serologie sub numele de prozonă. Astfel, fixarea secțiunii tisulare folosită ca antigen este nulă, atîta timp cît se aplică ser nediluat sau diluții mici de ser; la diluții mai mari, fluorescența celulelor secretoare de mucus devine intensă și omogenă. A doua observație subliniază că fenomenul de prozonă este influențat de titrul aglutininelor A: cu cît acesta este mai mare, cu atît prozona este mai exprimată; altfel spus, serurile bogate în aglutinine A dau fluorescență specifică la diluții foarte mici sau chiar nediluate. Grupul nostru de cercetare a exclus

Scanned with OKEN Scanner

interferența anticorpilor anticolon cu aglutininele A, prin folosirea exclusivă a serurilor de la persoana din grupa AB. În sfîrșit, Zweibaum și colab. au mai observat că prozona este dependentă de modul de fixare a secțiunilor de mucoasă de colon. Astfel, metanolul și acetona fac să apară fluorescența la diluții mici de ser, în timp ce etanolul crește întinderea prozonei. (Cu alte cuvinte, reacțiile pozitive apar la diluții mai mari). Reacțiile negative care se obțin cu seruri nediluate pot fi explicate prin solubilizarea complexelor antigen-anticorp. În cazul excesului de anticorpi (seruri nediluate), complexele solubile formate sînt antrenate în afara structurii tisulare în urma spălărilor frecvente. Negativitatea unor seruri nediluate se explică și prin cantitatea redusă a antigenilor corespunzători din unele mucoase de colon. Noi am recurs la patru remedii pentru evitarea fenomenului de prozonă : fixarea în etanol, utilizarea serurilor diluate, dubla aplicare succesivă a serului și testarea aceluiași ser pe substrate antigenice provenite de la mai multe persoane.

Așa cum se vede în tabelele nr. 9—11, numărul serurilor pozitive crește dacă serul cercetat se aplică pe mai multe fragmente de mucoasă colică. Heterogenitatea antigenică a mucoasei explică marea discordanță a incidenței anticorpilor anticolon, prezentată în tabelul nr. 1. Pe de altă parte, folosirea serurilor nediluate de către majoritatea autorilor, explică frecvența scăzută a anticorpilor anticolon evidențiați prin imunofluorescență indirectă.

Cercetările noastre efectuate la rectocolitici au demonstrat un fenomen similar celui descris de Zweibaum și Bouhou (1970a) la persoane sănătoase : în ser există izoanticorpi distincți de aglutininele A și B, care sînt specifici unor antigeni (de grup) prezenți în toate celulele glandelor secretoare de mucus ale tractului digestiv uman. Întrucît serurile de la om dau reacții pozitive și pe colon de animal (șobolan, cîine), se poate accepta noțiunea de „izo- și heteroanticorpi" nespecifici de organ. De aceea, ne asociem propunerii de a se înlocui termenul de „autoanticorpi" anticolon, folosit încă în literatură, cu acela de „izo- și heteroanticorpi" (Dejica, 1972 ; Zweibaum, 1970) : omul bolnav sau sănătos nu posedă anticorpi față de antigenii mucoasei de colon autolog, ci numai față de mucoasă omoloagă și heteroloagă.

Izoanticorpii de grup digestiv apar prin imunizarea gazdei cu bacteriile intestinale, care posedă antigene înrudite cu grupul respectiv (Zweibaum și Bouhou, 1970a). Titrurile anticorpilor anticolon găsite mai crescute la bolnavii cu rectocolită, comparativ cu persoanele sănătoase, se explică prin infecția intestinală, frecvent întîlnită la bolnavi. Gazda nu dezvoltă anticorpi față de bacteriile înrudite bacteriologic cu antigenii de grup digestiv, deoarece nu le recunoaște ca străine. În schimb, germenii cu determinanți antigenici diferiți de cei ai mucoasei autoloage incită un răspuns imun, fiind recunoscuți ca „non-self". Se profilează astfel noțiunea de control imunologic al echilibrului florei bacteriene digestive.

Dacă anticorpii anticolon nu pot fi considerați autoanticorpi și implicit nu exercită prin sine o acțiune agresivă, realizarea de către aceștia a complexelor imune antigen-anticorp poate induce leziuni la nivelul celulelor țintă. În circulație, complexele activează complementul, iar local, gra-

Scanned with OKEN Scanner

ţie receptorilor imunoglobulinici, limfocitele B se fixează de anticorpi şi, consecutiv, exercită o acţiune citotoxică. Această posibilitate este întrevăzută de cercetări mai recente care au demonstrat activarea in vivo a sistemului complementar, corelată cu activitatea bolii şi extinderea procesului lezional (Feinstein şi colab., 1976 ; Teisberg şi Gjone, 1975), demonstrarea în ser a complexelor imune solubile fixatoare de complement (Doe şi colab. 1973 ; Jewell şi Mac Lennan, 1973) şi prezenţa fracţiunii a treia a complementului în mucoasa rectală a bolnavilor cu rectocolită hemoragică (Ballard şi Shiner, 1974).

2. *Factori imunologici celulari.* Reacţiile imune mediate celular joacă un rol predominant în producerea leziunilor tisulare pe cale imunologică (Perlmann şi colab., 1973). În ultimii ani, au fost efectuate numeroase cercetări care au adus argumente în favoarea intervenţiei unor variate fenomene imune mediate celular în rectocolita hemoragică.

Investigarea în rectocolita hemoragică a altor factori imunologici decît cei umorali a fost stimulată de observaţia făcută de Broberger şi Perlmann (1963), care au semnalat că anticorpii anticolon nu sînt citotoxici faţă de celulele epiteliului de colon cultivate în vitro. Pe de altă parte, s-a constatat că în reacţiile tisulare cu participarea bacteriilor — cum este şi cazul rectocolitei — se activează în mod obişnuit un răspuns imun de tip celular (Kraft şi Kirsner, 1971b).

Au fost grupate cîteva categorii de argumente în favoarea intervenţiei imunităţii celulare în rectocolita hemoragică (Kirsner, 1970) : a) citotoxicitatea limfocitelor, b) transformarea blastică a limfocitelor şi c) inhibiţia migrării leucocitelor şi macrofagelor.

a) *Citotoxicitatea limfocitelor.* Cercetările din ultimul timp au arătat că limfocitele sînt implicate în procesele distructive tisulare din rectocolita hemoragică.

In vitro. Perlmann şi Broberger (1962) au efectuat cercetări de imunitate celulară la bolnavi cu rectocolită hemoragică şi au amplificat ulterior rezultatele obţinute prin folosirea unor metode de mare sensibilitate (Broberger, 1962 ; Perlmann şi Broberger, 1963). Leucocitele — predominant limfocite —, izolate din sînge de bolnav şi respectiv de martori sănătoşi, au fost incubate cu celule epiteliale de mucoasă de colon normal, proaspăt prelevate. Celulele epiteliale au fost cuplate cu P^{23} şi C^{14}. Incubarea cu leucocitele bolnavilor determină eliberarea unei cantităţi mari de izotopi radioactivi în mediul de cultură. S-a dovedit astfel că leucocitele izolate de la rectocolitici sînt specific sensibilizate faţă de celulele mucoasei colonului, avînd în vedere că celulele altor organe, în aceleaşi condiţii de experiment, nu eliberează substanţă radioactivă în mediul de cultură. În fine, citotoxicitatea este abolită prin preincubarea leucocitelor cu extract de mucoasă de colon. Ulterior, s-a arătat că serul bolnavilor nu exercită nici o acţiune asupra celulelor mucoasei, chiar dacă se adaugă complement la mediul de cultură (Broberger şi Perlmann, 1963 ; Mc Given şi colab., 1967a). Aceste constatări au fost confirmate şi îmbogăţite de cercetările efectuate de grupul condus de Shorter (Huizenga şi colab., 1970 ; Shorter şi colab., 1968, 1969a, 1969b, 1970a, 1970b). Concluziile investigaţiilor asupra citotoxicităţii limfocitelor în rectocolita hemoragică se prezintă astfel :

— Efectul limfocitotoxic poate fi demonstrat aproape la toţi bolnavii cu rectocolită hemoragică, indiferent de extinderea bolii.

Scanned with OKEN Scanner

— Acţiunea citotoxică se exercită asupra celulelor mucoasei autoloage, omoloage, cît şi asupra celulelor mucoasei normale.

— Limfocitele izolate de la bolnavi acuzînd alte leziuni inflamatoare ale colonului, neoplasm al tractului gastrointestinal, boli autoimune etc. nu posedă proprietăţi citotoxice.

— Acţiunea limfocitotoxică se exercită numai asupra celulelor epiteliului mucoasei colonului, nu şi asupra celor aparţinînd stomacului, intestinului subţire, ficatului sau rinichiului.

— In vitro efectul limfocitotoxic se realizează rapid (în două ore).

— Efectul limfocitotoxic se obţine fără adăugarea complementului.

— Acţiunea citotoxică este exercitată şi de extractele limfocitare.

— Incubarea limfocitelor izolate de la bolnavi cu celulele mucoasei colonului determină eliberarea limfotoxinei, probabil factorul agresiunii citotoxice.

— Limfocitotoxicitatea persistă în fazele de remisiune ale bolii, dispare după 10 zile de la proctocolectomia totală şi reapare odată cu instalarea unei recăderi pe colonul restant.

— Limfocitele normale pot deveni citotoxice prin incubare prealabilă (timp de peste 24 de ore) cu extract lipopolizaharidic de E. coli 0119 : B14, dar nu prin stimuli nespecifici, ca fitohemaglutinina şi tuberculina.

— Efectul limfocitotoxic este inhibat de serul antilimfocitar uman, de preincubarea limfocitelor bolnavului cu ser antitimus uman, antigen de mucoasă de colon sau extract lipopolizaharidic de E. coli 0119 :B14.

— Limfocitotoxicitatea se poate induce în limfocitele normale prin incubare prealabilă într-un mediu care conţine 20% ser de bolnav cu rectocolită. O concentraţie similară de ser uman normal sau de ser provenit de la bolnavi cu alte boli nu este capabilă să inducă acelaşi efect.

— Acţiunea limfocitotoxică este abolită sau diminuată prin preincubarea limfocitelor bolnavului într-un mediu care conţine 20% ser de la un alt rectocolitic, dar nu ser autolog.

Concluziile enumerate reclamă rezolvarea unei serii de întrebări referitoare la (Kirsner, 1970 ; Kraft şi Kirsner, 1971b) : natura şi semnificaţia efectului limfocitotoxic ; originea primară şi secundară a fenomenului ; factorii imunologici eventual implicaţi ; factorii predispozanţi sau declanşatori ai inflamaţiei intestinale, avînd în vedere că lipopolizaharidele bacteriene şi antigenul „heterogenetic" se găsesc şi la oamenii sănătoşi ; identificarea factorului citotoxic pe care-l posedă limfocitele sensibilizate şi extractele acestora.

Efectul limfocitotoxic pare să fie urmarea absorbţiei din lumenul intestinal a unui antigen bacterian, îndeosebi E. coli, sau a unui produs metabolic al germenului. Participarea florei care populează colonul este sugerată de cercetările lui Fink şi Mais (1968), care au obţinut, atît la rectocolitici, cît şi la persoane sănătoase, reacţii cutanate prin inocularea unui omogenat de mucoasă de colon preincubat cu E. coli 014, 0119, şi 0119 :B14.

Ginsberg (1971) consideră că, iniţial, se produce o modificare a barierei intestinale prin bacterii sau paraziţi. Dacă în momentul respectiv se află în intestin un anumit tip („colitigen") de E. coli, acesta pătrunde în circulaţie şi vine în contact cu limfocitele. Prin mecanisme încă necunoscute, lipopolizaharidele bacilului coli induc sinteza unui factor citotoxic la nivelul limfocitelor, probabil limfotoxina identificată de grupul de cer-

Scanned with OKEN Scanner

cetare al lui Shorter (1972, 1973). Factorul citotoxic este pus în libertate în urma contactului limfocitului cu mucoasa colonului, datorită comunității antigenice dintre celulele epiteliale și lipopolizaharidele bacteriene. Colectomia poate întrerupe acest circuit pe două căi : fie prin îndepărtarea porții de intrare a germenilor „colitigeni" și deci prin imposibilitatea de a „informa" limfocitele asupra necesității de a elibera limfotoxina la contactul cu celulele epiteliale, fie prin înlăturarea ganglionilor limfatici regionali, în care pare a avea loc sensibilizarea limfocitelor.

Faptul că limfocitele normale pot deveni citotoxice în urma unei incubări prealabile cu ser recoltat de la rectocolitici sugerează prezența în circulație a lipopolizaharidului. Afirmația se bazează pe constatarea că limfocitele recoltate de la indivizi sănătoși capătă proprietăți citotoxice dacă sînt supuse unei preincubații cu extract lipopolizaharidic de E. coli 0110 :-B14.

Sîntem de părere că abolirea sau diminuarea efectului limfocitotoxic prin preincubație cu ser — nu însă autolog — de bolnav, poate fi pusă în legătură cu izoanticorpii de grup digestiv îndreptați față de antigenii care lipsesc din mucoasa proprie. Serul de bolnav nu inhibă citotoxicitatea limfocitelor autoloage, probabil datorită lipsei unor anticorpi față de lipopolizaharidele înrudite imunologic cu proprii antigeni de grup digestiv. Prin anticorpii pe care-i conține serul omolog de bolnav neutralizează lipopolizaharidele circulante, deci împiedică sensibilizarea limfocitelor. Lipsa efectului „frenator" al serurilor recoltate de la indivizi sănătoși pare să fie explicată prin titrul de anticorpi mult mai scăzut comparativ cu serul obținut de la bolnavii rectocolitici.

După Kirsner (1970), în patogeneza rectocolitei hemoragice este incriminat un material citotoxic sintetizat de limfocitele mici expuse la acțiunea lipopolizaharidelor bacteriene, dar nu se poate susține că reacția care are loc este incontestabil de tip imunologic. Rapiditatea cu care apare efectul in vitro (două ore) precum și dispariția acestuia după colectomie, nu pledează pentru existența unui mecanism imun de tipul hipersensibilității întîrziate, deși limfocitul joacă rolul principal în această manifestare. Noi considerăm că rapiditatea cu care se instalează efectul citotoxic se explică printr-un răspuns inflamator alergic de tip întîrziat, amorsat de bacterii, în care limfocitul reprezintă elementul primordial (Dejica, 1973).

In vivo. Fink și colab. (1967) au investigat un grup de 17 rectocolitici aflați în remisie clinică și endoscopică, cărora le-au injectat în mucoasa rectală un concentrat de leucocite circulante autoloage viabile. La 14 din acești bolnavi s-a obținut o reacție inflamatorie, care consta în dilatare vasculară, hiperemie și hemoragie, de intensitate variabilă, valorile maxime fiind atinse după 2—3 ore. În submucoasă, s-a găsit la opt bolnavi o „vascularită" acută (pînă la necroza peretelui vascular) și un infiltrat inflamator masiv. La cei mai mulți bolnavi, în jurul locului de injecție s-a dezvoltat edem. Reacția a fost negativă la patru bolnavi cu ciroză Läennec și la trei bolnavi cu ulcer duodenal. Injectarea plasmei autoloage nu a determinat nici o modificare a mucoasei.

Watson și colab. (1965) efectuînd o injectare intrademică de leucocite autoloage la 37 de rectocolitici, au realizat la 12 dintre aceștia o reacție de hipersensibilitate întîrziată tipică, cu induratie. Cinci dintre bolnavii cu reacție negativă se aflau în timpul tratamentului cu glucocorticoizi. Testul a fost negativ la 37 de martori. Administrarea plasmei și a hematiilor nu a realizat reacții locale. Autorii nu au găsit o corelație cu

Scanned with OKEN Scanner

starea evolutivă şi durata bolii, dar testul cutanat a fost mai frecvent pozitiv la bolnavii care aveau niveluri ridicate de gamaglobuline serice.

Cercetările prezentate au utilizat leucocite totale, ceea ce nu permite excluderea unor efecte de care pot fi răspunzătoare granulocitele. Pe de altă parte, nu se poate face o corelaţie cu investigaţiile efectuate in vitro, care au folosit concentrate leucocitare cu conţinut aproape pur de limfocite (97%). În fine, se afirmă că rezultatele testelor cutanate trebuie interpretate cu precauţie, datorită unei reactivităţi exagerate a mucoasei rectale în rectocolita hemoragică (Kirsner, 1970).

Injectări intradermice cu suspensii de limfocite autoloage viabile au fost efectuate de Dejica şi Diaconescu (1971c) la 15 rectocolitici în fază de activitate. Puritatea concentratului leucocitar a fost de 97—100% limfocite, cu viabilitate de 100% (verificată prin corelaţie cu albastru tripan). Metoda de separare în gelatină 3% (Coulson şi Chalmers, 1964) este considerată ca o sursă bună de obţinere a limfocitelor citotoxice B (Jewell şi Mac Lennan, 1973).

În tabelul nr. 12 sînt prezentate rezultatele obţinute de noi prin teste intradermice, raportate la diferiţi parametri clinici şi paraclinici. La nouă bolnavi a apărut o zonă eritematoasă uşor elevată, neindurată, cu diametrul maxim observat la 16—24 de ore. Nu s-a găsit nici o corelaţie între prezenţa sau intensitatea eritemului, pe de o parte şi vechimea bolii sau a fazei de activitate, gradul modificărilor histologice ale mucoasei şi prezenţa anticorpilor anticolon, pe de altă parte. Rezultatele negative constatate la unii bolnavi pot fi puse pe seama tratamentului anterior cu ACTH.

În tabelul nr. 13 sînt redate rezultatele injectării intradermice a limfocitelor în boli autoimune sau posibil autoimune, în diferite boli gastrointestinale, precum şi la indivizi sănătoşi (Dejica, 1972). Notăm în mod deosebit pozitivitatea frecventă a acestui test, observată în lupoeritematoviscerită, ca şi testele constant negative găsite la persoanele care nu sufereau de boli cu implicaţii imunologice.

Pentru controlul specificităţii reacţiei cutanate, prezentăm în tabelul nr. 14 rezultatele negative (absenţa eritemului) observate după administrarea plasmei autologe, a gelatinei 3% şi a limfocitelor prelevate de la indivizi sănătoşi.

Watson şi colab. (1965) consideră că testele cu leucocite autoloage sînt dificil de evaluat la rectocolitici. Fink şi colab. (1967) afirmă că modificările vasculare, pe care le-au obţinut la nivelul mucoasei rectale, sînt tipice pentru „vascularita" din reacţiile alergice şi că limfocitele sînt responsabile de aceste modificări. Apariţia mai rapidă a reacţiei, comparativ cu tipul clasic de hipersensibilitate întîrziată, ne îndreptăţeşte să opiniem pentru intervenţia unui mecanism imun particular, descris de Lawrence (1956): răspuns inflamator alergic de tip întîrziat, care în forma sa tipică este amorsat de microorganisme. Această idee se sprijină pe posibilitatea de a obţine reacţie cutanată atît la indivizi sănătoşi, cît şi la rectocolitici, prin injectarea extractelor de mucoasă de colon incubate în prealabil cu E. coli precum şi de absenţa acestei reacţii consecutiv administrării separate a celor doi antigeni (Fink şi Mais, 1968).

b) *Transformarea blastică a limfocitelor.* Limfocitele circulante, tratate în culturi de celule cu diferite antigene (fitohemaglutinină, tuberculină, antigeni specifici etc.) prezintă o serie de transformări: îşi sporesc sinteza proteică, intră în mitoză, nucleii devin mai mari, apar nucleolii şi

Scanned with OKEN Scanner

Reacția cutanată produsă prin injectarea intradermică limfocitelor autologe viabile la bolnavii cu rectocolită hemoragică

Nr.	Bolnav	Vîrsta și sexul	Vechimea bolii	Durata puseului	Histologic (gradul)	Tratament		Reacția cutanată (mmØ)		Anticorpi circulanți	Evoluție
						înainte de test	după test	înaintea tratamentului	după tratament		
1	R.V.	24,M	2 ani	8 săpt.	2/3	Sa	ACTH	5	4	AC	Remisiune completă
2	B.A.	46,F	8 ani	2 săpt.	2	Su	ACTH	6	3		Remisiune completă
3	M.S.	35,F	2 luni	2 luni	1/2	Sa	ACTH Sa			AC	Remisiune incompletă
4	H.R.	15,F	1 lună	1 lună	2/3	ACTH Su	ACTH P	7	4		Remisiune incompletă
5	C.R.	45,M	6 ani	3 luni	2	Su, P	ACTH Sa, P				Remisiune incompletă
6	C.V.	43,M	1 an	2 luni	2/3	Su	Sa, P	5	0	AC, AT	Remisiune completă
7	M.I.	30,F	3 ani	7 săpt.	1/2	Su,P	ACTH Su				Remisiune completă
8	B.D.	28,F	4 ani	4 săpt.	2/3		ACTH Sa			AC	Remisiune completă
9	C.L.	50,M	8 ani	6 săpt.	3	P				AC	Remisiune incompletă
10	T.I.	17,M	5 săpt.	5 săpt.	ND	ACTH Sa					Deces
11	V.E.	35,F	13 ani	8 luni	2/3	P,Sa	I	6	0	AC	Remisiune completă
12	F.I.	54,M	10 ani	4 luni	2/3	Sa, P	I	5	0	AC, AN	Remisiune completă
13	T.V.	34,M	10 ani	4 săpt.	3	Su	ACTH P, I	4	ND	AN, ACP	Deces
14	V.B.V.	18,M	5 săpt.	5 săpt.	2	Sa	I	7	0		Remisiune completă
15	I.M.	31,F	1 an	1 an	2	Su, P	I	4	ND	AC, AN	Remisiune completă

Su = Sulfamide (ftalilsulfatiazol)
Sa = Salazopyrin
P = Prednison

I = Imuran
ND = Nedeterminat(ă)
AC = Anticorpi anticolon

AT = Anticorpi antitiroidieni
AN = Anticorpi antinucleari
ACP = Anticorpi anticelule parietale

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 13

Reacţia cutanată produsă prin injectarea intradermică a limfocitelor viabile autoloage în boli autoimune, boli gastrointestinale şi la indivizi sănătoşi

Nr.	Boala	Bolnavi testaţi	Reacţie cutanată pozitivă	Ø papulei	Timpul de stingere a reacţiei	Anticorpi circulanţi
1	Lupoeritematovisceral	7	6	>5 mm	72 ore	AAN(7)
2	Artrită reumatoidă	5	2	<5 mm	48 ore	AAN(2)
3	Spondilită anchilopoetică	3	—	—	—	AAN(1)
4	Hepatită cronică progresivă	6	2	<5 mm	24—48 ore	AAN(3) AAMN(2) AAM(1)
5	Ulcer gastric, colecistopatii cronice, colon iritabil	12	—	—	—	—
6	Sănătoşi	8	—	—	—	—

AAN = anticorpi antinucleari
AAMN = anticorpi antimuşchi neted
AAM = anticorpi antimitocondriali
Între paranteze: numărul bolnavilor cu anticorpi prezenţi în ser

Tabelul nr. 14

Controlul specificităţii reacţiei cutanate realizat prin injectarea intradermică de limfocite viabile la bolnavi cu rectocolită hemoragică

Nr.	Bolnavul	Reacţia cutanată			
		Limfocite autoloage	Plasmă autoloagă	Gelatină 3%	Limfocite omoloage*
1	R.V.	+	—	—	—
2	B.A.	+	—	—	ND
3	H.R.	+	—	ND	—
4	C.V.	+	—	ND	—
5	V.E.	+	—	—	—
6	F.I.	+	—	—	—
7	V.B.V.	+	ND	—	—

ND = nedeterminat
* Persoane sănătoase

creşte bazofilia citoplasmei. Aceste modificări sînt cunoscute sub numele de transformare blastică (sau blastoidă) a limfocitelor. Fenomenul reflectă predominant un răspuns imun similar hipersensibilităţii întîrziate in vivo şi este un test de evaluare a imunităţii celulare, mai sensibil decît reacţiile cutanate (Salvin şi colab., 1970).

Dacă în boala Crohn răspunsul limfocitar deficitar la stimularea antigenică este un fenomen aproape constant (Bendixen, 1969; Jones, 1969 a),

Scanned with OKEN Scanner

în schimb în rectocolita hemoragică datele sînt discordante. Stefani şi Fink (1967a) au urmărit transformarea blastică consecutivă incubării timp de şase zile a limfocitelor circulante cu E. coli 014 sau cu extract de mucoasă rectală autoloagă, prelevată în puseu de activitate. Limfocitele colectate de la bolnavi, cît şi de la indivizi sănătoşi, răspund la stimularea cu suspensie bacteriană, dar nu reacţionează la antigenul extras din mucoasă. Aceste date sugerează că ambele categorii de limfocite sînt sensibilizate cu E. coli 014. Nici alţi cercetători (Hinz şi colab., 1967; Walker şi Greaves, 1969) n-au constatat diferenţe între limfocitele prelevate de la rectocolitici, prezentînd diferite grade de severitate a bolii, şi cele provenind de la persoane sănătoase. Această observaţie contrastează cu răspunsul deficitar obţinut la concentraţii similare de E. coli 0119 :B14, prin utilizarea limfocitelor de la bolnavi în faza de activitate a bolii, dar nu şi de la cei aflaţi în remisiune (Stefani şi Fink, 1967b).

Sachar şi colab. (1973) semnalează deficitul răspunsului limfocitar la stimulare cu fitohemaglutinină în rectocolita hemoragică şi boala Crohn. Această observaţie nu concordă cu datele obţinute de Aaas şi colab. (1972), Asquith şi colab. (1972), Parent şi colab. (1971). Aceşti autori consideră că răspunsul deficitar la mitogen, întîlnit la 1/3 din rectocolitici, este un fenomen care poate fi trecut cu vederea dacă se polarizează atenţia exclusiv asupra diferenţelor statistice ale răspunsului mediu.

Cercetările efectuate de Fodor şi colab (1971) au demonstrat că tratamentul imunodepresiv efectuat cu Imuran la rectocolitici aflaţi în fază de activitate produce inhibiţia transformării blastice a limfocitelor circulante stimulate cu fitohemaglutinină. Dacă se admite că răspunsul limfocitar la acest antigen nespecific reflectă activitatea imunologică a limfocitelor, şi în special a reacţiilor imune mediate celular, se poate conchide că modificarea transformării blastice sub acţiunea medicaţiei imunodepresive constituie o dovadă a participării limfocitelor în patogeneza rectocolitei hemoragice.

c) *Inhibiţia migrării leucocitelor şi macrofagelor.* Diferite ţesuturi au capacitatea de a inhiba specific migrarea leucocitelor periferice in vitro. Inhibiţia indusă specific de antigen este considerată drept model de hipersensibilitate întîrziată (Bendixen şi Soborg, 1969; Soborg şi Bendixen, 1967).

Bendixen (1967) a obţinut inhibarea migrării leucocitelor la bolnavi cu rectocolită hemoragică — îndeosebi la cei aflaţi în puseu de activitate — prin folosirea ca antigen a unui omogenat steril de mucoasă de colon sau intestin subţire fetal. Răspunsul a fost absent în boala Crohn şi la indivizii sănătoşi. Omogenatele hepatice, renale şi suprarenale nu au exercitat un efect inhibitor asupra migrării leucocitare. Aceste rezultate au fost reproduse ulterior şi folosite pentru diferenţierea rectocolitei hemoragice de boala Crohn (Bendixen, 1971). Testul reflectă evoluţia clinică a bolii, deoarece inhibiţia este deosebit de marcată în puseul de activitate şi dispare după colectomie. Răspunsul similar obţinut şi la cîţiva bolnavi cu alte boli intestinale (Bendixen, 1969) impune interpretarea prudentă a acestor rezultate. Numitorul comun al cazurilor cu migrare leucocitară inhibată este reprezentat de intervenţia unor antigeni specifici, probabil bacterieni.

Nu se poate preciza încă, în ce măsură inhibiţia migrării leucocitelor este o modificare primară sau secundară. Semnificaţia inhibării migrării leucocitelor în rectocolită nu va putea fi complet elucidată, decît atunci

Scanned with OKEN Scanner

cînd se va realiza purificarea antigenelor mucoasei colonului şi se va preciza natura acestei acţiuni inhibitorii (Kirsner, 1970).

Elaborarea de către limfocite a factorului inhibitor al migrării macrofagelor reprezintă un alt indiciu al intervenţiei imunităţii celulare (Bloom şi Bennett, 1966; George şi Vaughan, 1962).

Bull şi Ignaczak (1973) au urmărit efectul inhibitor exercitat asupra migrării macrofagelor de către limfocite prelevate de la rectocolitici şi stimulate cu antigenul comun enterobacterian al lui Kunin. Spre deosebire de boala Crohn şi alte boli intestinale, în rectocolită limfocitele desfăşoară o puternică activitate inhibitoare asupra migrării macrofagelor. Aceşti cercetători consideră că apariţia în circulaţie a limfocitelor capabile să elaboreze mediatori solubili, ca factorul inhibiţiei migrării, reflectă o stimulare antigenică intensă, care apare în timpul fazei active a bolii inflamatorii intestinale. Intervenţia unui antigen bacterian a fost dovedită de cercetările care au reuşit să inducă eliberarea factorului inhibitor al migrării macrofagelor de către limfocitele colectate de la persoane sănătoase şi de la bolnavi cu rectocolită hemoragică după expunerea celulelor la un extract fenol-apă de E. coli 0119 :B14 (Watson şi Martucci, 1973).

Inhibarea migrării leucocitelor reflectă reactivitatea limfocitelor timodependente sensibilizate, celulele inductoare ale reacţiilor de hipersensibilitate întîrziată (Perlmann şi colab., 1973). Citotoxicitatea mediată celular in vitro poate fi realizată de limfocitele timodependente sensibilizate, dar şi de către leucocite, monocite, macrofage sau limfocite netimodependente, supuse acţiunii unor anticorpi circulanţi (Perlmann şi Holm, 1969; Perlmann şi colab., 1972). Ultima eventualitate are loc atunci cînd anticorpii faţă de celulele ţintă sînt cuplaţi cu acestea sau apar în circulaţie sub formă de complexe antigen-anticorp. În funcţie de natura şi starea limfocitelor implicate, antigenul circulant, anticorpul sau complexele imune formate între aceştia din urmă pot să inducă sau să inhibe citotoxicitatea. Datele de care dispunem sînt în deplin acord cu ideea că, atît în rectocolita hemoragică, cît şi în boala Crohn, citotoxicitatea faţă de mucoasa colonului reflectă reactivitatea celulelor efectoare nedependente de timus (Perlmann şi colab., 1973). Natura glicoproteică a antigenului mucoasei colonului face posibilă instalarea autoimunităţii, parţial sau total independentă de timus (Andersson şi Blomgren, 1971).

Cercetările efectuate in vitro trebuie interpretate cu prudenţă pînă cînd vor fi lămurite originea limfocitelor circulante, ciclul de viaţă al limfocitelor mici şi mari, precum şi comportamentul limfocitelor din epiteliul intestinal, ganglionii limfatici regionali şi canalul toracic (Kraft şi Kirsner, 1971 b).

3. *Factori imunologici locali.* Imposibilitatea de a preciza variatele modificări imunologice umorale şi celulare din bolile digestive îşi are explicaţia în cunoştinţele relativ sărace privind potenţialul imunologic al tubului digestiv (Dejica, 1972). Se afirmă că orice încercare de prezentare a perturbărilor imune de la nivelul tractului digestiv trebuie să ţină seama de faptul că acesta este atît un „organ ţintă", cît şi un „organ limfoid central şi periferic" (Watson, 1969).

Intestinul — echivalentul bursei lui Fabricius de la pasăre — şi timusul — derivat embriologic din tubul intestinal — conferă prin intermediul ţesutului limfoepitelial competenţă imunologică întregului organism (Roy şi L'Esperance, 1971). Intestinul este un rezervor important de imunocite diferenţiate : limfocite mici şi plasmocite. Masa de celule imuno-

Scanned with OKEN Scanner

competente din mucoasa intestinală constituie prima linie a apărării gazdei contra infecţiei şi a altor agresiuni cu poartă de intrare digestivă. Interacţiunea dintre limfocitele mici timodependente din intestin şi un antigen este urmată de producerea sau eliberarea unor mediatori ai fenomenelor de citotoxicitate sau inhibiţie a migrării magrofagelor.

O parte din masa celulelor limfoide situate în corionul mucoasei intestinale nu este timodependentă ci bursodependentă. Din această categorie se diferenţiază plasmocitele, răspunzătoare de secreţia unor anticorpi serici şi „indigeni" („coproanticorpi") (Tomasi, 1971). Aceşti anticorpi produşi local au un rol primordial în imunitatea de protecţie de la nivelul mucoasei intestinale (Tomasi şi Bienenstock, 1968).

Anticorpii predominanţi din celulele limfoide şi secreţiile tuturor mucoaselor fac parte îndeosebi din clasa IgA (Chodirker şi Tomasi 1963; Crabbé şi colab., 1965). 80% din plasmocitele intestinale secretă IgA, care se distribuie în ser şi secreţii (Crabbé, 1967, 1968). IgA de la nivelul mucoaselor diferă însă de cea serică, fiind denumită „IgA secretoare" (South şi colab., 1968; Tomasi şi colab., 1965). Ea conţine în plus o glicoproteină numită „component secretor".

Tomasi şi colab. (1965) au conturat noţiunea de „sistem imunologic secretor", care se referă la imunoglobulinele produse şi active la nivelul mucoaselor. Waldman (1970) sintetizează cîteva caracteristici ale sistemului imunologic secretor: raportul IgA/IgG este mai mare decît în ser (3/1 faţă de 1/5); structura IgA secretoare se deosebeşte de aceea a IgA serice prin prezenţa „componentului secretor"; locul de formare este diferit, IgA serică fiind sintetizată în corionul mucoasei digestive, în timp ce „componentul secretor" se produce în epiteliu; anticorpii din secreţiile externe se produc local şi fac parte îndeosebi din clasa IgA; anticorpii „secretori" sînt produşi în urma acţiunii locale a antigenului; prezenţa anticorpilor „secretori" de tip IgA se corelează cu protecţia împotriva bolii; anticorpii de tip IgA din secreţii sînt mai puţin specifici decît cei de tip IgA din ser; IgA secretoare intervine în imunitatea celulară de la nivelul suprafeţei mucoaselor.

Pentru investigarea comportamentului sistemului imunologic local în rectocolita hemoragică, am efectuat cercetări de imunofluorescenţă pe secţiuni de mucoasă rectală prelevată de la 36 de bolnavi. Drept martori au fost luate 10 persoane sănătoase (Dejica, 1971 a, 1971 b, 1971 c, 1973; Fodor şi colab., 1974). O parte din piesele bioptice au fost pregătite pentru secţionare la microtom potrivit tehnicii lui Sainte-Marie (1962), iar altele, conform variantei mai recente a lui Brandtzaeg (1974 b). La fiecare subiect am efectuat testări cu antiseruri marcate monospecifice: anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA secretoare, anti-IgD şi anti-IgE.

În puseele severe şi prelungite de rectocolită, utilizînd tehnica fixării în etanol rece şi a includerii în parafină, am constatat reducerea plasmocitelor secretoare de IgA, înmulţirea la unii bolnavi a plasmocitelor producătoare de IgE, precum şi absenţa fluorescenţei apicale glandulare, această din urmă zonă corespunzînd localizării „componentului secretor".

Cu ajutorul tehnicii dializei prealabile a piesei bioptice înainte de fixare în etanol (Brandtzaeg, 1974 b), am constatat că numărul celulelor fluorescente secretoare de IgG este crescut. Prin aplicarea metodei precedente, neîndepărtarea materialului imunoglobulinic liber, dispersat în interstiţiu, a împiedicat estimarea numărului plasmocitelor secretoare de IgG. În figura 21 se observă bogăţia de plasmocite IgG-secretoare din co-

Scanned with OKEN Scanner

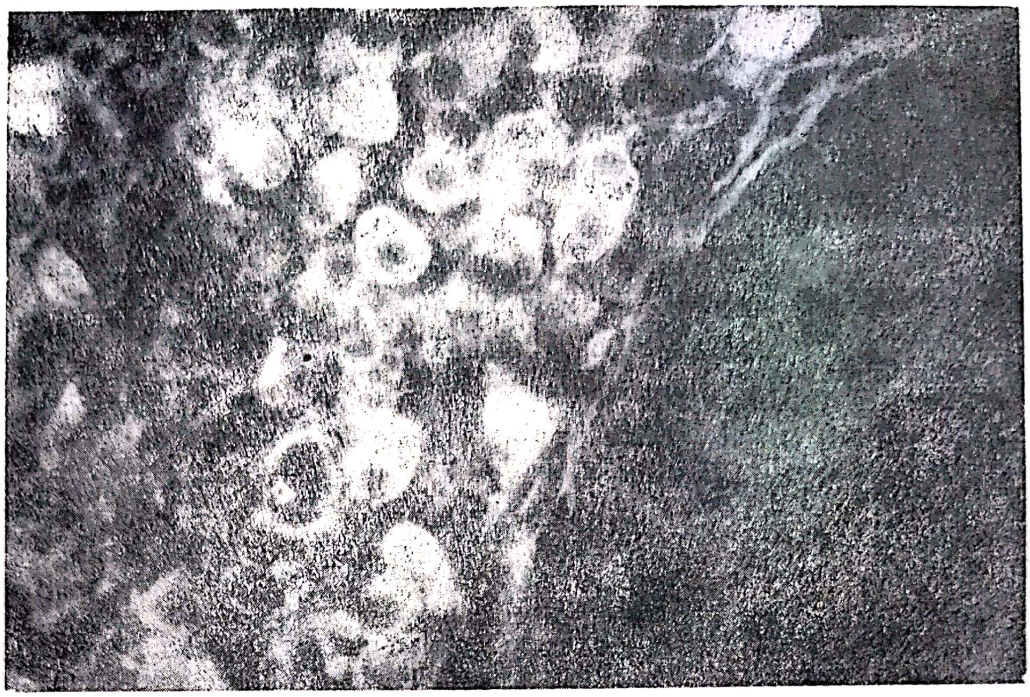


Fig. 21. — Mucoasă rectală de la bolnav cu rectocolită hemoragică în puseu de activitate (secţiune în bloc de parafină, metoda Brandtzaeg), incubată cu ser de capră anti-IgG umană, cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Fluorescenţa celulelor limfoide din corion, care apar foarte abundente. Imunofluorescenţă directă. ×400.

Fig. 22. — Mucoasă rectală umană de la bolnav cu rectocolită hemoragică în puseu sever şi prelungit (secţiune în bloc de parafină, metoda Sainte-Marie), incubată cu ser de capră anti-IgA umană, cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Fluorescenţa plasmocitelor din corion, care au citoplasma mai săracă şi sînt mai rare, decît la persoanele sănătoase (fig. 23). Imunofluorescenţă directă. ×400.

Scanned with OKEN Scanner

rion, comparativ cu numărul redus al acestora la indivizii normali. Densitatea acestor celule diminuează aproape la toţi bolnavii în fazele de acalmie.

Numărul plasmocitelor secretoare de IgA este semnificativ mai redus la bolnavii cu pusee prelungite şi severe de rectocolită (fig. 22). În formele uşoare, în schimb, densitatea acestor celule este apropiată de aceea observată la indivizii sănătoşi (fig. 23).

Fluorescenţa apicală a celulelor epiteliului glandular se observă în mod constant în mucoasa intestinală normală în urma aplicării serului marcat anti-IgA-secretoare (fig. 24 şi 25). Fluorescenţa apicală se corelează destul de bine cu gravitatea bolii : lipseşte în puseele severe şi prelungite (fig. 26), este prezentă în mod constant în puseele de intensitate uşoară şi medie şi reapare odată cu ameliorarea bolii, la bolnavii la care a fost absentă (fig. 27).

La cîţiva bolnavi (13 din 27) am evidenţiat creşterea densităţii plasmocitelor secretoare de IgE (fig. 28). Acest aspect contrastează cu numărul redus de celule fluorescente constatat în faza de acalmie a bolii, precum şi la indivizii sănătoşi (fig. 29).

Cele mai multe cercetări privind imunoglobulinele rectale la bolnavii cu rectocolită hemoragică au fost efectuate pe piese bioptice secţionate la criostat. Rezultatele obţinute s-au dovedit discordante : reducerea numărului de celule limfoide secretoare de IgA, IgG şi IgM (Crabbé, 1967 ; Gelzayd şi colab., 1968 ; Kraft şi colab., 1971) ; scăderea plasmocitelor secretoare de IgA şi IgM şi înmulţirea celulelor producătoare de IgG (Soltoft şi colab., 1973) ; înmulţirea concomitentă a plasmocitelor secretoare de IgG, IgM şi IgA (Ballard şi Shiner, 1974). Diferenţele se datorează, fără îndoială, unor factori de tehnică, inclusiv de estimare a celulelor fluorescente, precum şi heterogenităţii grupelor de bolnavi. Aşa de exemplu, cei mai mulţi autori nu au făcut diferenţiere între formele clinice uşoare, medii şi severe. Metoda, care foloseşte dializa prealabilă a ţesutului prelevat prin biopsie, fixarea în etanol rece şi în final includerea în parafină, prin îndepărtarea imunoglobulinelor extracelulare din corion, furnizează cîmpuri bogate în plasmocite secretoare de IgG aproape la toţi bolnavii cu rectocolită hemoragică (Baklien şi Brandtzaeg, 1973, 1975 ; Brandtzaeg, 1974 b ; Brandzaeg şi colab., 1974). În zonele cu ulceraţii întinse şi distrucţie glandulară masivă a mucoasei, Brandtzaeg şi colab. (1974) arată bogăţia celulelor secretoare de IgG, care contrastează cu reducerea semnificativă a plasmocitelor producătoare de IgA şi IgM.

„Componentul secretor" este produs de celulele epiteliului mucoaselor (Brandtzaeg, 1974 a ; Tourville şi çolab., 1969), se sintetizează la nivelul aparatului Golgi, unde se află sub formă liberă, iar în porţiunea apicală a celulelor secretoare se găseşte legat de IgA (Brandtzaeg, 1974 a). Excesul acestui component este important atît pentru formarea complexelor cu IgA, cît şi pentru stabilizarea moleculei de IgA secretoare constituită (Brandtzaeg, 1974 c). S-a demonstrat că înzestrarea moleculei de IgA secretoare cu rezistenţă la proteoliză se datorează „componentului secretor" (Brown şi colab., 1970 ; Gheţie şi Moţa, 1973 ; Steward, 1971 ; Watson şi colab., 1965). Prin reducerea susceptibilităţii la agresiunea enzimelor proteolitice din intestin, „componentul secretor" conferă imunoglobulinei A din secreţii calitatea de anticorp la nivelul suprafeţei mucoaselor (Tomasi şi De Coteau, 1970 ; Waldman, 1970).

IgA secretoare exercită o acţiune antibacteriană prin învelirea şi aglutinarea microorganismelor (McClelland şi colab., 1972 ; Williams şi Gibbons, 1972). Diminuarea numărului de plasmocite secretoare de IgA,

Scanned with OKEN Scanner

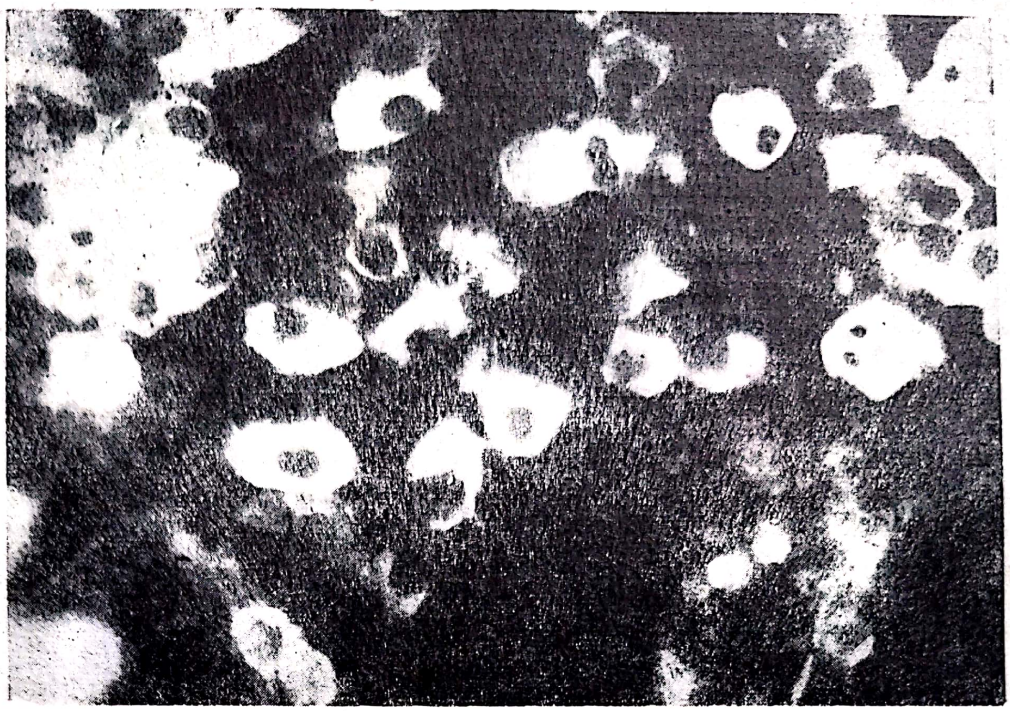


Fig. 23. — Mucoasă rectală umană normală (secțiune în bloc de parafină, metoda Sainte-Marie), incubată cu ser de capră anti-IgA umană, cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Numeroase plasmocite cu citoplasmă abundentă. Imunofluorescență directă × 400.

Fig. 24. — Mucoasă jejunală umană normală (secțiune în bloc de parafină, metoda Sainte-Marie), incubată cu ser de iepure anti-component secretor cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Fluorescența zonei apicale a epiteliului glandular. Imunofluorescență directă, × 400.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 25 —Mucoasă de colon uman normal (secțiune în bloc de paráfină, metoda Sainte-Marie), incubată cu ser de iepure anti- ,,component secretor'', cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Fluorescența zonei epiteliale a celulelor epiteliului glandular. Imunofluorescență directă. ×120.

Fig. 26. — Mucoasă rectală de la bolnav cu rectocolită hemoragică în puseu sever și prelungit (secțiune în bloc de parafină, metoda Sainte-Marie), incubată cu ser de capră anti-IgA secretoare. Lipsește fluorescența zonei apicale a celulelor glandulare. Imunofluorescență directă. ×400.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 27. — Mucuoasă rectală de la un bolnav cu rectocolită hemoragică în remisiune (secţiune în bloc de parafină), incubată cu ser de capră anti-IgA secretoare. Reapariţia fluorescenţei apicale a glandelor colonului, care a lipsit în puseul de activitate (fig. 26). Imunofluorescenţă directă. ×400.

Fig. 28. — Mucoasă rectală de la bolnav cu rectocolită hemoragică în puseu de activitate (secţiune în bloc de parafină, metoda Sainte-Marie), incubată cu ser de capră anti-IgE cuplat cu izotiocianat de fluoresceină). Numeroase plasmocite fluorescente situate interglandular. Imunfluorescenţă directă. × 400.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 29. — Mucoasă rectală de la un bolnav cu rectocolită hemoragică în remisiune (secțiune în bloc de parafină, metoda Sainte-Marie), incubată cu ser de capră anti-IgE cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Numărul plasmocitelor fluorescente este mult mai redus decît în puseul acut al bolii, la același bolnav (fig. 28). Imunofluorescență directă. ×400.

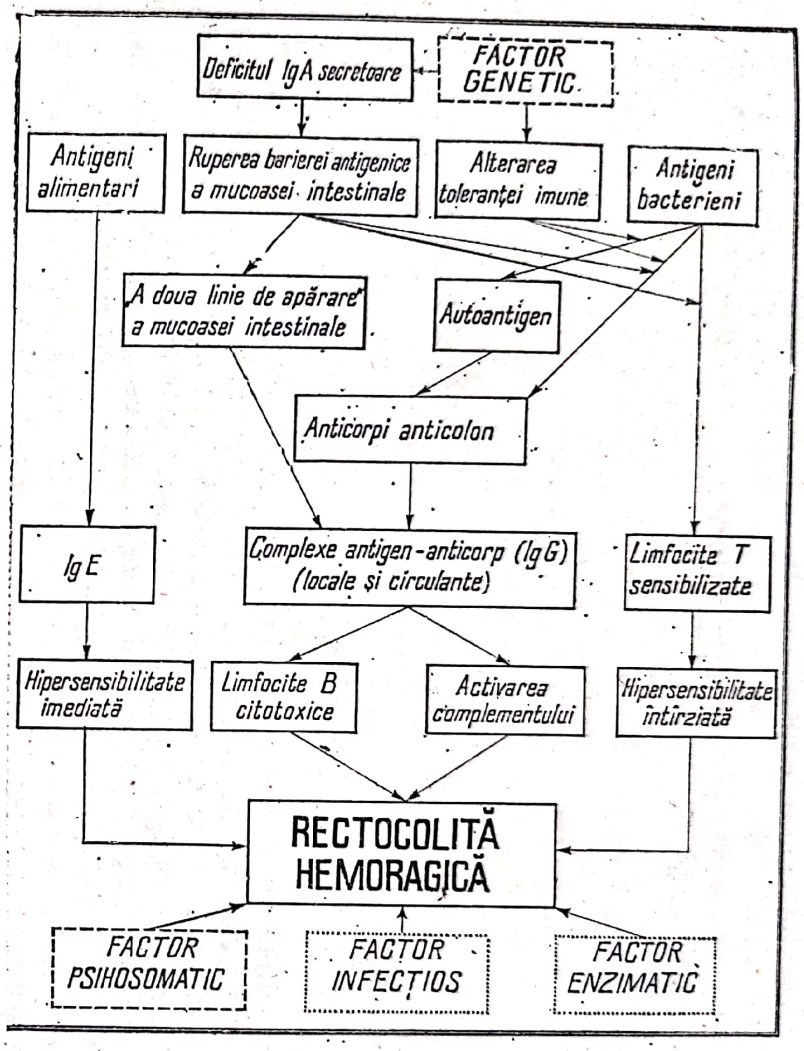


Fig. 30. — Factorii patogenetici în rectocolita hemoragică. — — — — Factori favorizanți; .....factori de întreținere.

precum și absența fluorescenței apicale glandulare observate în puseele severe de rectocolită, sugerează atît un deficit al „componentului secretor" disponibil pentru cuplarea cu IgA, cît și reducerea sintezei acestuia sau a accesibilității lui la „factorul stabilizator", ca urmare a bulversării structurii mucoasei (Dejica, 1972). Succesiunea fenomenelor în rectocolita hemoragică ar putea constitui un cerc vicios : în condițiile unei agresiuni deosebite din partea florei bacteriene endointestinale, se produc leziuni accentuate ale epiteliului mucoasei. Ca urmare, se blochează sinteza „componentului secretor" ceea ce duce la scăderea defensei locale antibacteriene, cu intervenția concomitentă a enzimelor proteolitice.

În 1975, Green și Fox au constatat reducerea semnificativă a IgA din interstițiu și epiteliu în ariile de intestin afectat, la bolnavii cu boala Crohn. Autorii consideră că deficitul local de IgA poate fi consecutiv fie reacțiilor imune mediate celular de la nivelul mucoasei, fie metaplaziei focale a epiteliului de suprafață, fie cuplării anticorpilor anticolon la acest nivel. Cercetările efectuate de Baklien și Brantzaeg (1975) nu confirmă însă observația amintită.

În bronșitele cronice, cu evoluție prelungită și severă, Medici și Buergi (1971) au constatat absența IgA secretoare în spută, spre deosebire de bronșitele ușoare, în care concentrația acesteia este dimpotrivă crescută. Ei consideră că sinteza „componentului secretor" este suprimată în condițiile alterării importante a epiteliului bronșic, ceea ce contribuie la slăbirea apărării locale antibacteriene și consecutiv la permanentizarea bolii.

De un interes deosebit apar constatările făcute de Soltoft (1969) care a demonstrat la rectocolitici o deficiență de IgA nu numai în mucoasa rectală, ci și la nivelul jejunului indemn de leziuni ulcerative. Fără îndoială că pe lîngă rolul de barieră imunologică majoră împotriva germenilor, IgA secretoare exercită în intestin și o acțiune de prevenire a absorbției și de anihilare a antigenității efective a numeroși antigeni de origine bacteriană și alimentară. Ruperea barierei antigenice intestinale, consecutivă deficienței selective de IgA, este considerată drept o modalitate prin care se poate realiza boala autoimună la om (Ammann și Hong, 1969 ; Good și Rodey, 1970). Deficitul moderat și tranzitor al IgA secretoare constituie un teren prielnic pentru instalarea fenomenelor alergice de tip reaginic și pentru dezvoltarea manifestărilor de tip autoimun (Heremans, 1974 ; Taylor și colab., 1973).

Înmulțirea plasmocitelor secretoare de IgG în mucoasa rectală este mărturia unei inflamații cronice și poate fi explicată prin două mecanisme (Brandtzaeg și Baklien, 1974): prin stimularea antigenică locală persistentă, care suscită un aflux de celule limfoide din ganglionii regionali, sau prin anihilarea defectuoasă de către IgA secretoare a materialului antigenic de la nivelul mucoasei intestinale urmată de un răspuns imunologic cu anticorpi de tip IgG, generat de bacteriile anaerobe (Monteiro și colab., 1971). Răspunsul local al IgG în rectocolita hemoragică reprezintă intrarea în funcțiune a celei de „a doua linii de apărare" împotriva antigenilor exogeni și endogeni — bacterieni și alimentari — care au fost incomplet anihilați de „prima linie de apărare" de la nivelul mucoasei intestinale, reprezentată de anticorpii secretori de tip IgA și probabil IgM.

Sinteza locală excesivă de IgG poate deveni un factor important în perpetuarea rectocolitei hemoragice (Brandtzaeg și Baklien, 1974). În acest proces pot interveni următoarele elemente : degradarea IgG la nivelul leziunilor inflamatorii cu formarea unui produs chimiotactic speci-

Scanned with OKEN Scanner

fic pentru leucocitele polimorfonucleare; complexele antigen-anticorp IgG — puternice activatoare ale complementului; anticorpii de tip IgG, capabili să inducă citotoxicitatea limfocitelor. Deci, dintr-o funcţie iniţial protectoare, anticorpii de tip IgG pot acţiona defavorabil, prin activarea complementului sau prin cooperare cu limfocitele din corion.

Creşterea producţiei locale de IgE, pe care am constatat-o la unii bolnavi cu rectocolită în puseu de activitate, suscită un interes aparte, dat fiind că această imunoglobulină este purtătoarea activităţii reaginice. Intervenţia hipersensibilităţii de tip reaginic la antigeni (alergeni) alimentari sau bacterieni pare verosimilă, deoarece, în rectocolită, mucoasa conţine şi alte stigmate ale reacţiei alergice (eozinofile, mastocite, etc.). Probabil că înmulţirea celulelor IgE-secretoare este o modificare secundară în raport cu instalarea leziunilor rectocolitice (Dejica, 1972). Nu se poate exclude însă rolul protector al IgE la nivelul mucoasei rectocolitice, tot ca o ripostă la invazia bacteriană; această ipoteză se bazează pe observaţia că sub acţiunea acestei imunoglobuline se intensifică fagocitoza (Drachman şi Lichtenstein, 1969). În fine, mecanismele alergice operează cu frecvenţă deosebit de mare în deficienţa chiar moderată a sistemului imunologic secretor (Heremans, 1974), ele fiind, în general, de tip reaginic (Taylor şi colab., 1973).

Putem considera rectocolita hemoragică o boală autoimună? Răspunsul cel mai potrivit la această întrebare nu a fost formulat pînă în prezent, deoarece criteriile autoimunităţii, stabilite de Witebsky (1966) nu au fost îndeplinite decît parţial.

Pe ce căi se pot dezvolta reacţiile autoimune în rectocolita hemoragică? Cîteva dintre acestea au fost formulate de Kirsner (1970) Kraft şi Kirsner (1968): — printr-un răspuns celular sau umoral deviat sau excesiv, fără alterarea caracteristicilor biologice ale mucoasei colonului; — ca o consecinţă a unor defecte de homeostazie imună induse pe cale genetică, ceea ce facilitează riposta exagerată la stimuli imunologici multipli; — prin pătrunderea în circulaţie a antigenilor, care în mod obişnuit sînt inaccesibili sediilor de formare ale anticorpilor, deci printr-un răspuns umoral şi/sau celular la un antigen faţă de care nu a fost realizată toleranţa imună. Datele de care dispunem nu sînt concluzive pentru nici unul dintre mecanismele amintite (Kraft şi Kirsner, 1971a, 1971b).

Pentru fundamentarea teoriei autoimunităţii în rectocolita hemoragică se aşteaptă răspunsul la următoarele întrebări încă nerezolvate (Kirsner, 1965a; Kraft şi colab., 1962; Kraft şi Kirsner, 1971a, 1971b): există o alterare a mucoasei colonului preexistentă bolii? Antigenitatea mucoasei colonului este indusă prin incorporarea în aceasta din urmă a bacteriilor sau a produşilor metabolici bacterieni? Ce rol joacă factorii imunogenetici? Sînt implicate reacţii imune în leziunile extracolitice? Care sînt originea şi căile de migrare ale limfocitelor periferice cu acţiune citotoxică in vitro asupra celulelor epiteliului mucoasei colonului? Acţiunea limfocitotoxică in vitro are un corespondent local in vivo? Cum se comportă in vitro limfocitele izolate din ţesutul intestinal lezat? Care sînt receptorii limfocitelor sensibilizate şi care este relaţia lor cu imunoglobulinele locale? Care este mecanismul precis prin care limfocitele realizează leziunea mucoasei? Există o interacţiune antigen-anticorp la nivelul mucoasei colonului de care este răspunzător sistemul imunologic secretor? Există o activitate de anticorpi specifică a IgA secretoare din colonul bolnavilor? Se găsesc anticorpi anticolon în plasmocitele din corionul mucoasei inflamate?

Scanned with OKEN Scanner

Care este rolul sistemului reticulohistocitar, sector important al căii aferente a răspunsului imun? Cum intervin mastocitele, produşii lor activi şi chininele în reacţia tisulară?

În concluzie, deşi dovezile sînt incomplete pentru stabilirea participării certe a mecanismelor imune în instalarea şi perpetuarea rectocolitei hemoragice sau pentru etichetarea ei ca „boală cu aberaţii imunologice", numeroasele modificări imune detaliate în cele precedente justifică intensificarea investigaţiilor în această direcţie.

* * *

Apariţia şi evoluţia rectocolitei hemoragice nu poate fi pusă pe seama exclusivă a unuia din factorii etiopatogenetici amintiţi (genetic, infecţios, enzimatic, psihosomatic şi imunologic). Există numeroase argumente în favoarea interrelaţiei diferiţilor factori etiopatogenetici.

Factorul genetic poate fi răspunzător de apariţia bolii, dar nu în afara unor mecanisme cu acţiune directă asupra epiteliului mucoasei colonului. Predispoziţia genetică, reflectată în reactivitatea individuală, explică predominanţa bolii la vîrsta mai tînără, existenţa variantelor clinicoevolutive şi repartiţia bolii cu preponderenţă în anumite grupuri populaţionale şi zone geografice. Particularităţile geografice ale incidenţei şi severităţii rectocolitei hemoragice se explică şi prin acţiunea factorilor sociali şi economici, cît şi prin modul de viaţă şi alimentaţie, care la rîndul lor se răsfrîng asupra fondului genetic şi asupra trăsăturilor psihosomatice.

Factorii psihosomatic şi imunologic intervin în asociaţie, sub formă de caractere imprimate genetic. Atît alterarea toleranţei imune cît şi deficitul imunoglobulinei A secretoare pot fi moştenite ca un defect care se validează în anumite condiţii particulare (infecţii enterotrope, stres ş.a.).

Factorii infecţioşi, imunologic şi enzimatic sînt implicaţi mai direct în instalarea primelor manifestări ale bolii şi în apariţia recăderilor. Nu ştim dacă factorul imunologic îi precede pe ceilalţi doi, dar participarea infecţiei şi agresiunii proteolitice — prin suprapunere sau succesiune — explică intensificarea şi permanentizarea leziunilor rectocolitice.

Datele expuse ne îndreptăţesc să considerăm rectocolita hemoragică drept o boală cu etiopatogeneză multifactorială (Fodor şi Dejica, 1977).

Cercetările din ultimii ani, la care asociem constatările noastre, favorizează părerea că perturbările imunologice ar deţine o importantă pondere în etiopatogeneza rectocolitei hemoragice. Schiţa pe care am întocmit-o în figura 30 încearcă o grupare a verigilor imune cu rol patogenetic, pe cît posibil în ordinea intervenţiei acestora. Totodată, sînt notaţi şi ceilalţi factori cu rol favorizant sau de întreţinere a bolii.

La baza declanşării lanţului de evenimente cu substrat imunologic stau două elemente esenţiale: ruperea integrităţii barierei antigenice a mucoasei colonului şi alterarea toleranţei imune. Pătrunderea antigenilor bacterieni în circulaţie induce un răspuns imun manifestat prin apariţia anticorpilor anticolon, care se îndreaptă spre mucoasă, datorită comunităţii antigenice dintre unele enterobacterii şi unii determinanţi din celulele epiteliului glandular şi de suprafaţă. Procesul este amorsat de endotoxinele bacteriilor gram-negative, care acţionează ca adjuvant. Pe de altă parte, antigenii bacterieni de natură lipopolizaharidică, pătrunşi în circulaţie, constituie un puternic „sensibilizant" al limfocitelor T, implicate în reacţiile de hipersensibilitate întîrziată. Este posibil ca perturbarea integrităţii barierei antigenice a mucoasei şi alterarea toleranţei imune să apară în urma

Scanned with OKEN Scanner

acţiunii unor bacterii endointestinale din cursul unor infecţii digestive nesesizabile şi aparent nesemnificative. Considerăm că factorul cel mai important, care duce la diminuarea rolului de „filtru" al mucoasei colonului, este deficitul de IgA secretoare răspunzătoare de blocarea activă endointestinală a antigenilor de origine bacteriană şi alimentară. În aceste condiţii, se solicită „a doua linie de apărare" de la nivelul mucoasei, reprezentată de anticorpii de tip IgG, stimulaţi îndeosebi de pătrunderea germenilor anaerobi.

Prin ce mecanism se realizează leziunile mucoasei colonului? Prin anticorpii anticolon, prin limfocitele T sensibilizate sau prin complexe antigen-anticorp? Anticorpii anticolon nu acţionează prin sine, ei nu sînt autoanticorpi. Limfocitele timodependente intervin în mecanismele patogenetice ale bolii, proces dovedit cu ajutorul testelor de citotoxicitate şi inhibiţie a migrării macrofagelor. Apariţia în circulaţie a limfocitelor capabile să elibereze mediatori solubili, ca factorul inhibiţiei migrării, reflectă o stimulare antigenică intensă — mai verosimil bacteriană —, observată numai în puseul de activitate rectocolitică.

Posibilitatea participării complexelor antigen-anticorp la instalarea procesului inflamator rectocolitic a fost demonstrată în ultimii ani. Activarea complementului de către complexele imune poate declanşa reacţii citolitice. Mai probabilă este intervenţia mecanismului local, fără participarea complementului, prin complexele imune fixate de celulele care conţin antigenul. Limfocitele B din corionul mucoasei intestinale se cuplează — prin receptorii pentru imunoglobuline aflaţi pe suprafaţa lor — cu complexele imune (pe determinanţi antigenici disponibili ai anticorpului). Se induce astfel citotoxicitatea limfocitelor B şi, consecutiv, agresiunea celulei ţintă. Infiltratul de celule rotunde din corion, evidenţiat în fazele iniţiale ale rectocolitei, este mărturia afluenţei limfoplasmocitelor la locul leziunii. Dilatarea şi fragilitatea capilară, degenerarea fibrelor de reticulină ale membranei bazale a epiteliului — manifestările morfopatologice cele mai timpurii — sînt consecinţa eliberării mediatorilor chimici a inflamaţiei, ca limfochine, histamina ş.a.

Fenomenele de hipersensibilitate imediată, generate de unii antigeni alimentari absorbiţi la nivelul mucoasei, sînt implicate în constituirea leziunilor inflamatorii şi/sau accentuarea lor. Se realizează un răspuns imun de tip reaginic, în care conflictul dintre alergeni şi IgE produce degranularea mastocitelor şi eliberarea histaminei, heparinei, serotoninei şi factorului de permeabilitate capilară. Infiltratul mastocitar, eozinofilic şi concentraţiile mari de histamină din mucoasa rectocolitică sînt stigmatele acestor reacţii de hipersensibilitate imediată.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 3

ASPECTUL CLINIC AL RECTOCOLITEI HEMORAGICE

GENERALITĂȚI

Incidența. Frecvența rectocolitei hemoragice este dificil de apreciat, deoarece formele ușoare ale bolii pot scăpa supravegherii medicale și, consecutiv, înregistrărilor statistice. Numărul cazurilor noi de îmbolnăvire pe an constituie cea mai bună exprimare a frecvenței acestei boli. Aprecierea incidenței pe baza mortalității este indirectă și privește numai formele severe de rectocolită hemoragică.

Boala este răspîndită pe toată suprafața globului, dar există variații geografice — pînă în prezent insuficient explicate — privind frecvența, severitatea și complicațiile sale. Incidența exactă a rectocolitei hemoragice nu este cunoscută. Studii sistematice în acest sens au fost efectuate numai în unele orașe mari asupra bolnavilor spitalizați. S-au constatat diferențe destul de evidente între acestea: la 100 000 locuitori au fost raportate anual 6,5 cazuri noi în Oxford (Evans și Acheson, 1965), 3,5 în Baltimore (Monk și colab., 1967), 2,0 în Norvegia (Gjone și Myren, 1964). Se afirmă că în cele mai multe țări cu frecvență mereu crescîndă se înregistrează 6—7 bolnavi noi la 100 000 locuitori (Kirsner, 1970). Bazat pe impresia personală și pe statisticile din diferite țări, Kirsner consideră că rectocolita hemoragică și boala Crohn a colonului înregistrează o frecvență crescută îndeosebi în SUA, vîrsta tînără fiind afectată în mod selectiv (Kirsner 1971).

Studii efectuate în ultimii ani au adus date interesante care au subliniat că repartiția geografică a rectocolitei hemoragice se corelează cu factorii social-economici din țara respectivă. Există tot mai multe dovezi că această boală este favorizată de condițiile de viață din țările industrializate, incidența cea mai mare fiind înregistrată în SUA, Marea Britanie și țările scandinave, pe cînd în țările în curs de dezvoltare această boală este rar semnalată (Wigley și MacLaurin, 1962; Roth, 1964; Billinghurst și Welchman, 1966; Salem și Shubair, 1967; Sealy și Gelfand, 1968; Bonnevie și colab., 1968; Miranda și colab., 1969; Wright, 1970; Fung și colab., 1971; Kirsner, 1971).

În zona noastră geografică frecvența rectocolitei hemoragice era estimată în 1962 la 2,8/100 000 locuitori (Fodor cit. de Goligher și colab., 1968) comparativ cu 3,5/100 000 în SUA în același an (Mendeloff și colab., 1967) și față de cea mai mare incidență mondială, 6,5/100 000 înregistrată în Marea Britanie, între 1951 și 1960 (Evans și Acheson, 1965).

Scanned with OKEN Scanner

În tabelele nr. 15 și 16 este ilustrată frecvența îmbolnăvirilor de rectocolită hemoragică raportată de Clinica a III-a medicală din Cluj-Napoca în perioada 1963—1972. Se observă creșterea progresivă a numărului de cazuri noi și, paralel, a internărilor din această perioadă.

Tabelul nr. 15

Repartiția pe sexe și grupe de vîrstă a cazurilor de rectocolită hemoragică internate între anii 1963 și 1967 în Clinica a III-a medicală, Cluj

Anul	Sub 40 ani		Peste 40 ani	
	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
1963	1	0	1	1
1964	0	0	3	2
1965	2	5	2	3
1966	2	2	2	3
1967	7	8	3	1
Total	12	15	11	10

Tabelul nr. 16

Repartiția pe sexe și grupe de vîrstă a cazurilor de rectocolită hemoragică internate între anii 1968 și 1972 în Clinica a III-a medicală, Cluj

Anul	Sub 40 ani		Peste 40 ani	
	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
1968	5	4	5	1
1969	1	4	3	7
1970	4	5	5	4
1971	5	6	3	4
1972	0	1	2	0
Total	15	20	18	16

Sexul. În Marea Britanie există o ușoară predominanță a rectocolitei hemoragice la femei (Evans și Acheson, 1965), în timp ce în SUA există o repartiție aproximativ egală între sexe, boala fiind ceva mai frecventă la bărbați (Sloan și colab., 1950). Cercetări epidemiologice efectuate în două orașe mari demonstrează preponderența rectocolitei hemoragice la femei : 7,6 femei la 6,7 bărbați în Copenhaga (Bonnevie și colab. 1968) și 5,21 femei la 3,91 bărbați în Baltimore (Monk și colab., 1967). Cele mai multe statistici demonstrează că rectocolita hemoragică este mai frecventă la femei (Billinghurst și Welchman, 1966 ; De La Pierre și colab., 1970 ; Evans și Acheson, 1965 ; Levy și Riherd, 1968 ; Placintelli, 1958). Raportul general F/B este cuprins între 1,33 și 1,50 (Goligher și colab., 1968). La noi, Fodor și colab. (1960) găsesc boala mai frecvent la femeile între 20 și 30 de ani. În perioada 1963—1972, în Clinica a III-a medicală din Cluj-Napoca, incidența rectocolitei hemoragice este egal repartizată la cele două sexe. Dacă împărțim acest interval în două subperioade de cîte cinci ani, se remarcă o frecvență mai mare a bolii la femeile sub 40 de ani și creșterea egală a frecvenței bolii la cele două sexe în ultimii 5 ani ai intervalului (tabelele nr. 15 și 16).

Vîrsta. MacDougall (cit. de Harrison, 1965 a) a constatat că primul puseu rectocolitic apare înainte de 45 ani la 164 (79%) din cei 208 bolnavi studiați, predominînd net la sexul femenin. În SUA rectocolita hemoragică este mai frecvent semnalată la copii, adolescenți și adulții tineri, îndeosebi între 10 și 40 de ani. În Departamentul de medicină internă al Universității din Chicago, 40% din bolnavii cu rectocolită au sub 20 ani și numai 8% au peste 50 ani (Kirsner, 1970). În Italia, la 34,4% din bolnavi, rectocolita începe în deceniul al treilea de viață (De La Pierre și colab., 1970). La noi, boala este extrem de rară la copii, comparativ cu alte zone ale globului, dar este mai frecventă la adolescenți și la tineri. În ultimii 20 de ani, numărul cazurilor noi de îmbolnăvire la copii a crescut și în țara noastră (Feldioreanu și colab., 1966).

Scanned with OKEN Scanner

SIMPTOMATOLOGIE

Rectocolita hemoragică se manifestă clinic prin simptoame digestive, dominate de sindromul rectosigmoidian, şi prin fenomene generale. În prima categorie de semne se impun ca frecvenţă scaunele sanguinolente, la care se adaugă durerile abdominale şi tenesmele, iar în a doua categorie domină febra şi slăbirea în greutate.

De obicei începutul bolii este destul de rapid, întregul complex de simptoame instalîndu-se în 1—2 luni (Roth, 1964). În formele acute fulminante, întreaga simptomatologie se dezvoltă în 2—3 zile.

Diareea apare ca primă manifestare a bolii la 29,6% (Sim şi Brooke, 1958) pînă la 43,8% (Goligher şi colab., 1968) şi constituie simptomul principal la mai mult de 4/5 din bolnavii cu rectocolită hemoragică (Odyniec şi colab., 1967; Tandon şi colab., 1965). Diareea poate varia în intensitate de la 2—3 scaune pe zi la peste 15 emisii imperioase, cu tenesme care apar la intervale de 1—2 ore, de obicei şi noaptea. În cazurile în care procesul patologic interesează colonul distal şi rectul (rectosigmoidită hemoragică), emisiile de scaun sînt mai rare decît în rectocolitele subtotale sau totale, în care scaunele sînt de obicei neformate, adesea apoase. Produsele patologice — *sînge*, *mucus* şi *puroi* — apar în cantitate variabilă, în funcţie de intensitatea şi întinderea procesului inflamator al colonului. Ele sînt prezente întotdeauna, de obicei intim amestecate cu materiile fecale, cu excepţia formelor limitate la rect, în care produsele patologice pot înveli scaunul sau pot succede eliminarea acestuia. În rectocolitele severe bolnavul elimină de multe ori numai produse patologice. Rectoragia este înregistrată ca prim simptom la 23,3% (Sim şi Brooke, 1958) sau chiar mai frecvent, 39,3% (Goligher şi colab., 1968), iar în cursul evoluţiei bolii se întîlneşte de la 54,5% din bolnavi (Nefzger şi Acheson, 1963)pînă la 100% (Tandon şi colab., 1965). **Durerile abdominale** sînt obişnuite în rectocolitele severe. Pot lipsi la bolnavii la care manifestările bolii sînt uşoare şi începutul acesteia insidios. De obicei, durerile au caracter de colică sau crampe, fiind localizate mai ales în flancul stîng, fosa iliacă stîngă sau în hipogastru, dar pot fi şi difuze. La 30—40% din rectocolitici durerile abdominale lipsesc (Nefzger şi Acheson, 1963; Stănescu şi Dejica, 1975). Este caracteristică asocierea durerilor cu iminenţa de defecare (tenesme) şi ameliorarea sau dispariţia durerilor după evacuare (Roth, 1964). Durerile abdominale sînt mai reduse în fazele avansate ale rectocolitei, cînd peretele colonului este infiltrat scleros. **Tenesmele**, uneori foarte supărătoare, sînt mai frecvente în cazul leziunilor rectale exprimate şi cînd apar fisuri anale. Incidenţa lor ca simptom principal este raportată diferit, variind între 16% (Nefzger şi Acheson, 1963) şi 43,5% (Tandon şi colab., 1965). Constipaţia apare uneori, dar numai în formele de boală limitate la rect şi sigmoid.

În rectocolitele severe, bolnavii acuză *inapetenţă*, *greţuri* şi **vărsături**.

Manifestările generale sînt întîlnite îndeosebi în puseele acute severe. Majoritatea bolnavilor aflaţi în faza de activitate a bolii au **febră**, care poate ajunge de tip septic. **Pulsul** este accelerat, dar nu proporţional cu creşterea temperaturii, ci mai degrabă este în funcţie de gradul de deshidratare (Salem şi Saubair, 1967). Temperatura şi pulsul reflectă de cele mai multe ori severitatea bolii (Paulson, 1969). Creşterea şi scăderea lor indică de obicei agravarea sau extinderea, respectiv ameliorarea puseului. **Pierderea în greutate** este dependentă de gravitatea bolii. Astfel, în rectocolitele uşoare, starea generală nu este de obicei afectată, în timp ce în puseele

Scanned with OKEN Scanner

severe, prelungite, febrile, cu inapetenţă, vărsături, deshidratare etc., se instalează rapid emacierea însoţită de carenţe multiple care afectează timp îndelungat economia organismului.

Aşa cum reiese din tabelul nr. 17, cele mai frecvente manifestări clinice din rectocolita hemoragică sînt diareea şi rectoragia, dar constipaţia şi absenţa sîngelui în scaun nu exclud această boală.

Tabelul nr. 17

Simptoamele principale în rectocolita hemoragică (după Goligher şi colab., 1968)*

Simptomul	Anglia, 1909, Soc. regală de medicină (287 bolnavi)	SUA, 1963, Nefzger & Acheson (252 bolnavi)	India, 1965, Tandon ş.c. (69 bolnavi)	Italia, 970, De la Pierre (95 bolnavi)	România, 1973, Clinica a III-a medicală, Cluj (110 bolnavi)
Diaree	82,9	78,5	92,7	90,5	84,0
Rectoragie	72,8	54,5	100,0	88,4	88,2
Dureri abdominale	61,7	70,5	60,8	22,1	50,7
Febră	36,6	11,2	43,5	18,9	23,8
Slăbire	17,9	17,9	62,3	34,7	21,3
Tenesme	13,9	16,0	43,5	neprecizat	21,0
Vărsături	27,2	14,3	15,9	neprecizat	10,5
Dureri articulare	0,3	1,9	23,2	neprecizat	0
Constipaţie	8,7	4,8	neprecizat	5,2	6,0

* Valorile sînt date în procente.

Există deosebiri semnificative între diferitele grupuri de bolnavi în ce priveşte frecvenţa simptoamelor clinice. Explicaţia poate fi dată de heterogenitatea variantelor clinicoevolutive ale bolii şi unele particularităţi geografice ale acesteia. Aşa de exemplu, Bert şi colab. (1971) au găsit febră la 70% din 52 de rectocolitici urmăriţi de ei, ceea ce reprezintă un procent foarte ridicat faţă de numai 11,2% semnalat de statistica lui Nefzger şi Acheson (tabelul nr. 17).

În tabelul nr. 18 sînt sintetizate primele simptoame ale rectocolitei hemoragice înregistrate de diferite grupuri de autori.

Tabelul nr. 18

Primele simptoame în rectocolita hemoragică (după Goligher şi colab., 1968)*

Simptomul	Sim şi Brown, 1958 (120 bolnavi)	Colitis Clinic, Leeds, 1963 (465 bolnavi)	Clinica medicală Torino, 1970 (95 bolnavi)	Clinica a III-a medicală, Cluj, 1973(110 bolnavi)
Diaree	29,6	43,8	49,4 (diaree sanguinolentă)	30,1
Rectoragie	23,3	39,3	neprecizat	38,0
Dureri abdominale	14,5	1,1	16,8	18,6
Constipaţie	15,1	6,3	4,2	1,5
Anxietate sau depresiune. Traumă psihică	14,5	9,3	neprecizat	0
Meteorism	neprecizat	neprecizat	7,3	3,4
Slăbire în greutate	3,0	0,2	neprecizat	0
Tenesme	neprecizat	neprecizat	neprecizat	4,6
Febră	neprecizat	neprecizat	5,2	3,8

* Valorile sînt date în procente.

Scanned with OKEN Scanner

EXAMENUL CLINIC

Investigaţia directă nu relevă adesea modificări semnificative în puseele uşoare şi în fazele de remisiune ale rectocolitei (Paulson, 1969). În puseele severe impresionează apatia sau dimpotrivă neliniştea şi anxietatea bolnavilor, cu paloare, deshidratare şi reducerea ţesutului celular subcutanat. Deseori pot fi întîlnite hipovitaminoze.

Abdomenul trebuie examinat cu atenţie la toţi bolnavii, indiferent de severitatea procesului rectocolitic. Se pune în evidenţă o sensibilitate la palpare însoţită adesea de uşoară apărare musculară şi contracturi localizate, îndeosebi la bolnavii cu pusee mai severe (Goligher şi colab., 1968). Colonul descendent şi sigmoid pot fi palpate ca un cordon rigid. Distensia, îndeosebi a etajului abdominal supraombilical, atrage atenţia asupra posibilităţii instalării dilataţiei acute toxice a colonului. În acest caz, se constată la percuţie exagerarea timpanismului, iar ascultatoriu linişte, spre deosebire de rectocolitele necomplicate cu megacolon, în care se percep foarte multe zgomote hidroaerice. La bolnavii aflaţi sub tratament hormonal (ACTH, glucocorticoizi) aprecierea manifestărilor clinice este îngreunată, tabloul clinic fiind mascat de starea de bine relativ pe care o poate induce această terapie (Almy şi Lewis, 1963). Semnele de majoră importanţă pentru orientarea clinicoevolutivă şi terapeutică sînt sensibilitatea abdominală, apărarea şi distensia abdominală, simptoame ce pot fi uşor recunoscute printr-un examen atent şi repetat.

Examenul general de ansamblu se efectuează cu atenţie pentru a evidenţia eventualele complicaţii extradigestive ale rectocolitelor hemoragice vechi. În acest sens, urmărim mai frecvent manifestările oculare, articulare şi cutanate.

Examenul scaunului este de un real folos pentru aprecierea severităţii bolii (Avery Jones şi colab., 1968). Se impune înregistrarea frecvenţei, aspectului, precum şi volumului scaunelor. În rectocolitele uşoare, scaunul poate fi format, cu conţinut redus de sînge şi mucus. În formele limitate la rect, bolnavul elimină scaune de formă obişnuită, învelite cu sînge şi mucus. Aceşti bolnavi prezintă adesea emisii de sînge şi mucus fără materii fecale. În rectocolitele mai severe, scaunele sînt neformate, păstoase sau apoase, cu sînge, mucus şi puroi. Scaunele voluminoase, cu mult sînge, indică, de obicei, existenţa unor leziuni întinse.

Examenul regiunii anale şi tuşeul rectal oferă indicaţii reduse pentru diagnosticul de rectocolită hemoragică, dar primul examinator, de obicei lipsit de aparatură endoscopică, trebuie să apeleze la aceste investigaţii pentru a putea eventual depista existenţa unui cancer localizat în regiunea anorectală, a hemoroizilor sau a unor leziuni supurative locale (abcese, fistule). Sfincterul anal este adesea spastic datorită în mare parte durerilor provocate de examinare. În rectocolitele severe, sfincterul anal este relaxat sau chiar beant. Tuşeul rectal ne mai dă posibilitatea de a observa şi aspectul exudatului inflamator de la nivelul mucoasei rectale, adică prezenţa sîngelui, mucusului sau puroiului.

EXAMENUL ENDOSCOPIC

Diagnosticul rectocolitei hemoragice se precizează cu ajutorul rectosigmoidoscopiei. În puseul de activitate al bolii, biopsia mucoasei are valoare orientativă, deoseori ea nefiind obligatorie. Examenul endoscopic

Scanned with OKEN Scanner

se impune şi în fazele de remisiune ale bolii, situaţie în care sîntem nevoiţi să completăm frecvent, acest examen cu biopsia. În ultimii ani, fibrocolonoscopia oferă date suplimentare asupra extinderii bolii sau asupra unei eventuale malignizări şi oferă posibilitatea prelevării materialului bioptic de la orice nivel.

Rectosigmoidoscopia este considerată în general de cea mai mare importanţă diagnostică în rectocolita hemoragică (Watts şi colab., 1966 c) Crohn şi Rosenberg (cit. de Roth, 1964) au făcut în urmă cu 50 de ani prima descriere detaliată a mucoasei rectosigmoidiene văzută endoscopic. Ei au introdus o clasificare a modificărilor observate, bazată pe intensitatea leziunilor. Diferitele aspecte descrise de aceşti autori indicau gradul de intensitate al procesului inflamator de la nivelul mucoasei ca : uşor, moderat, sever, persistent, spre remisiune sau spre agravare.

Mucoasa rectosigmoidiană normală se caracterizează prin culoare roz, desen vascular vizibil şi absenţa sîngerării la atingerea cu rectoscopul sau cu tamponul de vată. Valvulele Houston sînt în număr de trei, uneori patru. În rectocolite se pot întîlni următoarele modificări ale mucoasei : culoare roşie-purpurie sau roz pal, absenţa desenului vascular, sîngerare la contact, denivelare granulară, edem, ulceraţii, dispariţia sau distorsiunea valvulelor Houston, mamelonări polipoide, stricturi. În lumenul intestinal se pot observa mucus, sînge şi puroi, care se scurg continuu din segmentele superioare. Semnele cardinale din faza de activitate a bolii (puseul acut) sînt uşor de recunoscut (Watts şi colab., 1966 c) : friabilitatea mucoasei, sîngerare difuză (spontană sau la atingere uşoară) şi ulceraţii.

Goligher şi colab. (1968) au sistematizat patru grade de modificări rectosigmoidoscopice care stabilesc severitatea bolii după intensitatea eziunilor mucoasei :

Gradul I — normal : aspect general normal, desen vascular prezent, lipsa sîngerării la atingere ;

Gradul II — uşor : absenţa desenului vascular, lipsa sîngerării la atingere sau sîngerare moderată ; absenţa produselor patologice din lumenul intestinal ;

Gradul III — moderat : intermediar între gradul II şi IV ;

Gradul IV — sever : lipsă desenului vascular, sîngerare masivă, spontan şi la atingere, mucoasă edemeţiată, sînge, mucus, puroi în lumenul intestinal, polipi inflamatori, stricturi.

Dick şi colab. (1966) propun sistematizarea aspectului endoscopic al rectocolitei în cinci grade :

Gradul 0 — normal

Gradul 1 — liniştit : mucoasă roz, granulară, vasele invizibile pe alocuri ;

Gradul 2 — slab activ : mucoasă mai roşie, edemaţiată şi friabilă.

Gradul 3 — foarte activ : accentuarea leziunilor din gradul 2, la care se adaugă adesea ulceraţii superficiale ale mucoasei, sîngerare spontană şi exudat mucopurulent ;

Gradul 4 — fulminant : mucoasă roşie-purpurie, sîngerîndă, adesea acoperită cu puroi şi false membrane.

Scanned with OKEN Scanner

Baron şi colab. (1964) susţin că gradul hemoragiei mucoasei rectosigmoidiene este strîns legat de severitatea rectocolitei. Pentru acest considerent ei preferă clasificarea leziunilor observate endoscopic pe baza sîngerării mucoasei :

Gradul 0 — normal : mucoasă mată, desen vascular net vizibil peste tot, fără sîngerare ;

Gradul 1 — nehemoragic : între gradul 0 şi 2 ;

Gradul 2 — moderat hemoragic : sîngerare dar nu spontan ;

Gradul 3 — intens hemoragic : sîngerare spontană.

Roth (1964) preferă clasificarea leziunilor endoscopice în ordinea instalării lor în fazele acute, spre a le deosebi de acelea care survin în puseele de activitate ale unei rectocolite cronice. În categoria manifestărilor fazei active se încadrează modificările reversibile, reparabile, ale mucoasei, în timp ce în rectocolitele cronice leziunile constatate sînt permanente.

Leziunile acute sînt împărţite în patru stadii succesive care reprezintă în acelaşi timp şi gradul de severitate al puseului rectocolitic :

S t a d i u l 1 : cea mai timpurie şi caracteristică modificare a mucoasei, dar mai dificil de surprins, este prezenţa unor puncte hemoragice. Edemul se trădează printr-o discretă ridicare a mucoasei care poate avea un aspect mai granular. Edemul poate fi evidenţiat mai uşor prin apăsare fină cu un tampon de vată. Cu această ocazie se poate produce o sîngerare moderată. În unele cazuri aceste leziuni pot persista mai multe săptămîni ; în alte cazuri după 24—48 ore se adaugă semnele caracteristice stadiului doi.

S t a d i u l 2 : mucoasa este difuz şi puternic hiperemică şi edemaţiată. După îndepărtarea excesului de mucus de la nivelul mucoasei se observă o suprafaţă fin granulară, cu puncte hemoragice uşor vizibile. Uneori se pot vedea ulceraţii mici, de obicei localizate pe valvula Houston inferioară sau în rect. Aspectul descris poate persista luni de zile sau poate evolua în cîteva săptămîni spre stadiul 3.

S t a d i u l 3 : mucoasa este roşie, granulară, edemaţiată, friabilă. Sîngerarea din lumenul intestinal îngreunează examinarea suprafeţei mucoasei. Ulceraţiile sînt întinse, prezentînd localizări şi profunzime diferite, în mare parte acoperite de un exudat mucopurulent bogat, deseori aderent. Valvulele Houston sînt puţin proeminente şi mai îngroşate. Uneori spasmul intestinal este atît de exprimat, încît face dificilă examinarea endoscopică. Modificările din acest stadiu pot persista luni de zile ; alteori în cîteva zile progresează spre stadiul 4.

S t a d i u l 4 : suprafaţa mucoasei este profund denivelată, ulceraţii întinse coexistînd cu hemoragii, edem şi aspectul granular. Se observă un bogat exudat mucopurulent şi sanguinolent. Deseori arii întinse de mucoasă sînt acoperite cu false membrane. Aceste leziuni corespund rectocolitelor acute foarte severe, fulminante, deseori terminale. În alte cazuri, în acest stadiu, boala evoluează spre cronicizare prin instalarea proceselor de reparaţie cu epitelizare. Uneori hiperplazia insulelor de mucoasă este atît de exuberantă încît apare o reacţie polipoidă constituind aşa-zişii polipi inflamatori sau pseudopolipi. Aceştia sînt moi, au suprafaţa nerevalvulelor Houston. Cu timpul, polipii se micşorează treptat şi pot dispare. gulată, nu sîngerează de obicei şi se localizează cu predilecţie în regiunea Într-un lot de 32 bolnavi urmăriţi de noi timp de 10 ani, reacţia polipoidă a dispărut la 19% între 6 luni şi 2 ani, la 31% între 2 şi 6 ani, iar la restul bolnavilor (50%) polipii au persistat (Stănescu şi Dejica, 1973).

Modificările descrise în cele patru stadii evolutive ale puseului acut au un grad variabil de reversibilitate : stadiile 1 şi 2 sînt susceptibile să retrocedeze pînă la aspectul normal al mucoasei, în timp ce leziunile mai avansate din stadiul 3 şi 4 sînt urmate de modificări reparatorii care reprezintă stigmate ale unui puseu acut sever în antecedente. Astfel, am observat că reacţia polipoidă a mucoasei rectosigmoidiene este mai frecvent întîlnită la bolnavii la care boala a avut un debut sever (Stănescu şi Dejica, 1973).

Leziunile cronice se pot instala în 2—3 luni de evoluţie a celor acute (Roth, 1964) sau după repetate pusee acute. Lumenul intestinal devine mai îngust, tubular. Stricturile nu sînt rare. Reacţia polipoidă este frecvent observată.

Baron şi colab. (1964) au atras atenţia asupra caracterului subiectiv al descrierii rectosigmoidoscopice în rectocolita hemoragică şi, în special, asupra dificultăţii de a încadra boala în stadii pe baza criteriilor endoscopice. Autorii au demonstrat că cel mai mare procent de concordanţă (82%) a observaţiilor efectuate de trei examinatori cu experienţă a fost obţinut la descrierea friabilităţii, a sîngerării spontane şi a desenului vascular. În schimb, aprecierea culorii şi a leziunilor mucoasei (denivelări granulare, edem, ulceraţii etc.) şi a stării valvulelor Houston a fost mai puţin concordantă (60%). Watts şi colab. (1966c) au semnalat, la rîndul lor, că aspectul granular al mucoasei este dificil de apreciat mai ales atunci cînd este discret, iar culoarea mucoasei rectosigmoidiene [illegible]oretează şi ea la interpretări diferite din partea endoscopiştilor.

Evaluarea prognostică — atît imediată, cît şi îndepărtată — a rectocolitei, sau mai bine zis a puseului de activitate, este greu de făcut pe baza aspectului rectosigmoidoscopic, constatare confirmată şi de cercetările dinamice efectuate de noi pe grupe mari de bolnavi (De La Pierre şi colab. 1970 ; Stănescu şi colab., 1968). Din observaţiile noastre apare o concordanţă între diferitele aspecte endoscopice, evoluţia clinică şi gradul intensităţii leziunilor histopatologice.

Colonoscopia, utilizată din ce în ce mai frecvent în unele centre specializate, oferă date suplimentare îndeosebi pentru aprecierea extinderii leziunilor la nivelul colonului (Chabanon, 1972). Caracteristica esenţială a leziunilor este continuitatea lor, cu variate grade de intensitate de-a lungul intenstinului gros (Crespon şi colab., 1973). Prin aceasta, colonoscopia contribuie la realizarea diagnosticului diferenţial, în special cu colita granulomatoasă Crohn. Polipii inflamatori sînt mai frecvent descoperiţi prin fibrocolonoscopie decît prin rectosigmoidoscopia clasică datorită localizării mai frecvente a acestora în porţiunea superioară a sigmoidului. În fine, colonoscopia poate depista leziuni care nu apar pe imaginile irigografice, poate decela asocierea unui eventual carcinom şi poate preciza întinderea procesului inflamator. Acest din urmă element este foarte preţios pentru delimitarea nivelului colectomiei (Crespon şi colab., 1973).

BIOPSIA RECTALĂ

Examenul microscopic al pieselor bioptice ale mucoasei prelevate la rectosigmoidoscopie (vezi. Cap. 1) constituie un mijloc frecvent utilizat pentru completarea diagnosticului rectocolitei hemoragice. Se consideră

că aspectul histologic normal al mucoasei rectale exclude diagnosticul de rectocolită hemoragică. În schimb, certitudinea diagnostică nu poate fi stabilită exclusiv pe baza biopsiei rectale, întrucît modificările microscopice nu sînt specifice (Gonzales-Licea şi Yardley, 1966; Matts, 1961). Diagnosticul rectocolitei hemoragice este rezultanta corelării datelor clinice cu aspectele endoscopic şi bioptic (Lewin şi Swales, 1966; Stănescu şi colab., 1968).

Truelove şi Richards (1956) au propus codificarea modificărilor histologice din rectocolita hemoragică în grade de intensitate a procesului inflamator de la nivelul diferitelor structuri ale mucoasei şi submucoasei. Dick şi Grayson (1961) apreciază că este necesară urmărirea a trei elemente histologice în piesele bioptice prelevate de la rectocolitici:

1. Anomaliile glandulare, care sînt de cel mai mare interes pentru morfopatolog. Se va observa neregularitatea dispoziţiei şi formei glandelor, tendinţa lor de a fi mai mari şi de a avea lumen mai larg decît în condiţii normale. Bifurcarea sau ramificarea glandelor face ca acestea să apară mai numeroase în straturile profunde decît în cele superficiale ale mucoasei.

2. Abundenţa infiltratului inflamator de tip cronic, caracterizat prin celule rotunde mici şi plasmocite în corion şi periglandular.

3. Prezenţa leucocitelor polimorfonucleare, mergînd pînă la constituirea abceselor din cripte. Această modificare este aproape caracteristică fazelor acute ale rectocolitei hemoragice.

Celelalte modificări microscopice sînt greu de apreciat pe piese bioptice atît de mici ca cele obţinute prin tehnica uzuală. De exemplu, deşi edemul corionului poate fi uneori constatat, grosimea submucoasei pe piesele bioptice este prea redusă pentru a face o estimare concludentă şi reală a stadiului bolii.

Biopsia rectală are o valoare diagnostică deosebită pentru aprecierea fazelor de remisiune ale rectocolitei, în care aspectul endoscopic este greu de interpretat datorită modificărilor minime ale mucoasei (Lumb, 1961). În schimb, biopsia are o importanţă redusă în prezenţa unor alterări endoscopice „floride" (Watts şi colab. 1966c).

În urma confruntărilor clinico-endoscopice şi bioptice, s-a ajuns la următoarele concluzii (Dick şi Grayson, 1961; Gonzales-Licea şi Yardley, 1966; Matts, 1961; Stănescu şi colab., 1968; Truelove şi Richards, 1956):

— Mulţi rectocolitici prezintă modificări histologice trădînd o fază de activitate a bolii, în timp ce aspectul endoscopic apare normal. În statistica lui Truelove şi Richards (1956) această discordanţă apare la 6 bolnavi din 16, iar Dick şi Grayson (1961) au întîlnit-o la 9 bolnavi din 19. În schimb, alţi autori nu au găsit anomalii histologice demonstrabile la nici unul din bolnavii care aveau mucoasă cu aspect endoscopic normal (Flick şi colab., 1962).

— Aspectul histologic normal este neobişnuit la un bolnav cu manifestări clinice şi endoscopice de rectocolită hemoragică. Acest fapt demonstrează că biopsia rectală reprezintă un mijloc fidel nu numai de precizare a diagnosticului, dar şi de apreciere a gradului de activitate a bolii. S-a notat totuşi lipsa alterărilor microscopice la unii bolnavi cu aspect endoscopic modificat (Truelove şi Richards, 1956). Morfopatologul poate distinge rectocolita hemoragică activă de stadiul inactiv pe baza congestiei vasculare, a abceselor din cripte şi a semnelor de destrucţie epitelială (Morson, 1971). În rectocolita cu evoluţie cronică se observă variate grade

Scanned with OKEN Scanner

de atrofie a mucoasei, hipoplazia țesutului limfoid și apariția celulelor Paneth la baza criptelor Lieberkühn.

— Severitatea manifestărilor endoscopice se corelează, în general, cu intensitatea leziunilor histologice.

— Biopsii rectale seriate au demonstrat că anomaliile microscopice pot preceda recăderile sau pot persista mai multe luni după remisiunea clinică. La 50% din rectocoliticii aflați în remisiune clinică, Truelove și Richards (1956) au găsit aspecte endoscopice și histologice anormale. Alteori este menționată persistența unui tablou histologic patologic la 90% din bolnavii aflați în fază de acalmie, peste 50% din aceștia prezentînd un aspect endoscopic normal.

Morson (1971) a sistematizat valoarea biopsiei rectale în rectocolita hemoragică în felul următor : se impune pentru precizarea diagnosticului, este valoroasă pentru diferențierea de colita granulomatoasă Crohn și de alte boli inflamatorii ale intestinului gros, este orientativă pentru aprecierea efectelor terapiei și prețioasă pentru decelarea degenerării maligne.

EXAMENUL RADIOLOGIC

Bargen (1969) afirmă că examenul radiologic constituie una dintre cele mai importante metode pentru determinarea naturii și severității bolilor colonului.

Metoda clasică de explorare radiologică a colonului este aceea cu substanță de contrast (irigoscopie-irigografie). În ultimii 10 ani se acordă importanță radioscopiei și radiografiei abdominale pe gol, precum și arteriografiei mezenterice selective (Goligher și colab., 1968).

Radioscopia și radiografia abdominală simplă oferă adesea informații valoroase asupra extinderii și severității rectocolitei hemoragice. Se preconizează ca examenul radiologic la rectocolitici să înceapă totdeauna cu această investigație (Halls și Young, 1964; Lennard-Jones și colab., 1962; Simpson și Lewin, 1960; Young, 1968).

Conținutul gazos al intestinului este evidențiabil prin radiografia abdominală deoarece se comportă ca un mediu opac, ceea ce permite aprecierea conturului, mai ales la nivelul colonului transvers : absența haustrelor, îngroșarea peretelui intestinal, uneori imaginea de „pietre de pavaj" care sugerează prezența polipilor inflamatori. Un semn deosebit de important este lărgirea imaginii colonului, îndeosebi la nivelul segmentului transvers, ceea ce indică dilatația acestuia. Valoarea deosebită a examinării radiologice abdominale, fără pregătire prealabilă și fără substanță de contrast, rezidă în faptul că ea permite elucidarea suspiciunii de perforație intestinală și dilatație acută, în ambele situații fiind contraindicată clisma baritată. În fine, bolnavii cu stare generală profund alterată, precum și cei care nu pot reține bariul, constituie, de asemenea, indicații ale examenului radiologic pe gol.

Irigoscopia-irigografia este metoda radiologică cea mai completă. Examinarea cu clismă baritată este aproape indispensabilă în rectocolita hemoragică (Goligher și colab., 1968). Există însă, după cum vom vedea, contraindicații destul de bine precizate ale administrării prin clismă a substanței de contrast.

Bolnavul va fi pregătit în mod adecvat pentru evacuarea conținutului intestinal. Soluția baritată va fi subțire, adusă la temperatura came-

Scanned with OKEN Scanner

rei sau chiar mai caldă. Se vor efectua examinări în variate poziţii pentru a permite verificarea tuturor segmentelor colonului. Dacă bolnavul este foarte slăbit sau nu poate reţine substanţa de contrast se va efectua vizualizarea intestinului cu ajutorul soluţiei baritate administrate pe cale orală (Roth, 1964). În fine, este necesară explorarea atît în stare de umplere cu bariu, cît şi după evacuarea colonului. În funcţie de aceste două etape ale irigoscopiei, Geffen şi colab., (1968) sistematizează semnele radiologice din rectocolita hemoragică în felul următor :

— În stare de umplere cu bariu a colonului se constată, în ordinea frecvenţei : absenţa haustrelor, contur neted, ulceraţii, contur dinţat, edemul mucoasei, dublu contur, pseudopolipi, rezidii fecale şi spiculi.

— După evacuarea substanţei de contrast din colon se pot observa, în ordinea frecvenţei : absenţa haustrelor, pliuri longitudinale, pseudopolipi, ulceraţii şi pliuri transversale mari.

— Semne radiologice generale pot fi întîlnite atît în stadiul de umplere, cît şi după evacuare : calibrul diminuat, aspect tubular, distensibilitate scăzută ajungînd pînă la rigiditate, scurtare (microcolie), scăderea tonusului (bolnavul nu poate evacua bariul la solicitare).

Deşi semnele irigoscopice în rectocolita hemoragică sînt considerate tipice, ele variază în funcţie de stadiul, vechimea, severitatea şi extinderea bolii, de gradul de distrugere a mucoasei şi de îngroşare a peretelui intestinal.

Aspectul radiologic dinamic în rectocolita hemoragică poate fi schematizat în felul următor (Baron şi colab., 1964 ; Roth, 1964) :

— În stadiul de congestie a mucoasei, în prezenţa semnelor clinice şi endoscopice, pînă şi în puseele acute fulminante, aspectul irigoscopic poate fi normal. Eventual se poate observa un mulaj imperfect al conturului peretelui intestinal.

— Odată cu apariţia edemului se constată şi primele semne radiologice ale bolii : diminuarea calibrului segmentului de colon interesat (fig. 31 şi 36), ştergerea haustrelor (fig. 32 şi 33), relief parietal neregulat.

— Mai caracteristice sînt aspectele observate în stadiul ulceraţiilor mucoasei : spiculi destul de regulaţi şi egali ca formă, contur dinţat neregulat de o parte şi de alta a peretelui colic (fig. 32). Ulceraţiile profunde pot da imaginea de „buton de cămaşă" sau dublu contur (fig. 34). Ultimele două semne, deşi nu sînt constante, reprezintă elemente patognomonice pentru rectocolita hemoragică.

— În faza de regenerare consecutivă ulceraţiilor, se pot observa pseudopolipi pediculaţi, de mărimi diferite. Aceste remanieri hiperregenerative ale mucoasei realizează modificări de contur ale peretelui colic. În acest stadiu dispar imaginile de spiculi, „buton de cămaşă", dublu contur, iar relieful mucoasei devine areolar (fig. 35), cu aspecte lacunare rotunde sau ovalare şi contur perfect regulat (fig. 36). Uneori aceste modificări sînt vizibile numai prin examinarea cu dublu contrast. De obicei, neregularităţile conturului date de denudarea mucoasei alternează cu insule de hiperplazie insulară. Cînd procesul de regenerare se stabilizează (perioada de remisiune), talia pseudopolipilor diminuează, iar aspectul radiologic devine mai puţin caracteristic.

— În rectocolitele hemoragice cu evoluţie îndelungată relieful mucoasei este şters, haustrele dispar complet, dînd colonului un contur linear, calibrul se reduce, distensibilitatea scade mult şi unghiurile se rotunjesc. Aspectul de ansamblu este cel al unui tub rigid şi scurtat (microcolie) (fig. 31).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 31. — Rectocolită hemoragică. Irigografie. Microcolie pe colonul descendent (Clinica a a III-a medicală, Cluj, Dr. G. Badea).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 32. — Rectocolită hemoragică. Irigografie. Contur parietal neregulat (spiculi), dispariția haustrelor, hipotonie difuză (Clinica a III-a medicală, Cluj, Dr. G. Badea).

Scanned with OKEN Scanner

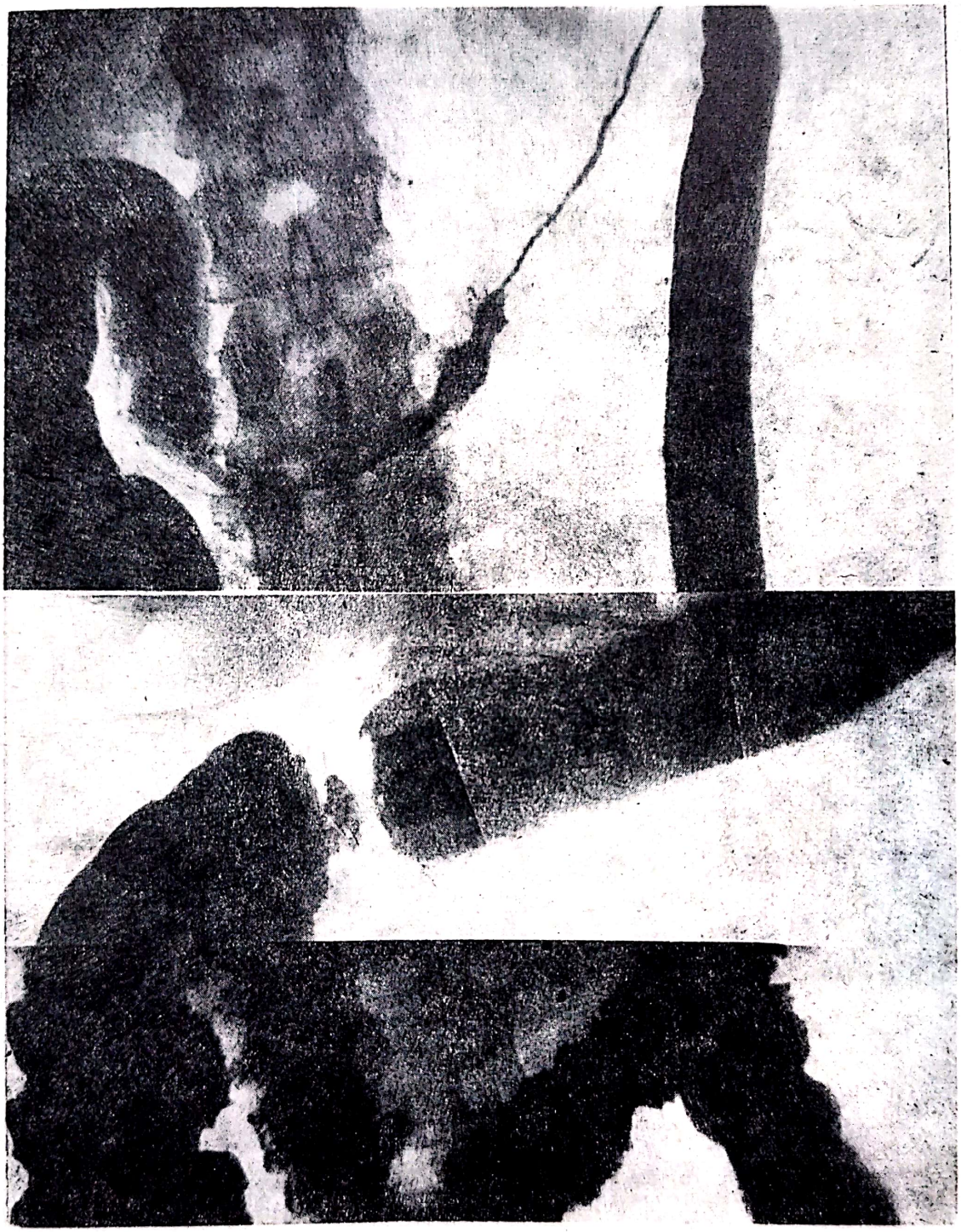


Fig. 33. — Rectocolită hemoragică. Irigografie cu urmărire dinamică. *Sus:* dispariţia haustrelor; contractură şi „intoleranţă" pe colonul transvers. *În centrul figurii*; dispariţia haustrelor; contractură circulară care delimitează segmentul de colon afectat de zona indemnă (verificare operatorie). *Jos*: relief parietal neregulat, imagine de dublu contur (Clinica a III-a medicală, Cluj, Dr. G. Badea).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 34. — Rectocolită hemoragică. Irigografie. Colectazie segmentară pe colonul transvers. Imagine de dublu contur și aspect microareolar pe colonul descendent (Clinica a III-a medicală, Cluj, Dr, G. Badea).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 35. — Rectocolită hemoragică. Irigografie. Multiple imagini areolare (pseudopolipi) (Clinica a III-a medicală, Cluj, Dr. G. Badea).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 36. — Rectocolită hemoragică. Irigografie. Multiple imagini lacunare, rotunde și ovalare, cu contur regulat (pseudopolipi) (Clinica a III-a medicală, Cluj, Dr. G. Badea).

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere al valorii practice, semnele radiologice amintite se pot grupa în trei categorii (Geffen şi colab. 1968) : semne utile, frecvent întîlnite, atît de nete încît nu pot fi omise de radiolog ; în această categorie intră modificările haustrelor, calibrului, distensibilităţii, lungimii şi tonusului, cît şi prezenţa ulceraţiilor, a aspectului dinţat al colonului umplut cu bariu, a pliurilor longitudinale şi a pseudopolipilor, după evacuarea substanţei de contrast ; semne mai puţin utile, nesigure, reprezentate de conturul net şi edemul mucoasei ; semne mai rare, în care intră dublul contur, spiculii, modificarea pliurilor transversale etc.

De Dombal şi colab. (1968), corelînd semnele radiologice cu aspectul clinicoevolutiv al rectocolitei hemoragice la 465 de bolnavi, au constatat că ulceraţiile, dublul contur, aspectul fin dinţat, tonusul scăzut şi pseudopolipii pot constitui elemente de apreciere ale prognosticului. Astfel, coexistenţa la acelaşi bolnav a trei sau mai multora dintre aceste semne a indicat în 2/3 din cazuri sfîrşitul letal sau necesitatea intervenţiei chirurgicale în decurs de un an.

Îngustarea şi scurtarea colonului, reducerea distensibilităţii şi a tonusului, apariţia pliurilor longitudinale, absenţa haustrelor, precum şi prezenţa pseudopolipilor reprezintă apanajul rectocolitelor cu evoluţie îndelungată şi cu puseuri persistente. Intensitatea neregularităţilor marginale ale colonului este proporţională cu severitatea procesului ulcerativ.

Conturul dinţat, în „buton de cămaşă", ca şi dublul contur indică existenţa ulceraţiilor profunde, confluente, şi chiar iminenţa perforaţiei (Brooke şi Sampson, 1964).

În ce priveşte pseudopolipoza, unii o consideră drept o manifestare ireversibilă, care imprimă bolii o evoluţie nefavorabilă (Walker şi Curtis, 1965 ; Welin, 1963). După observaţiile noastre, polipii inflamatorii au, dimpotrivă, o semnificaţie prognostică bună (Stănescu şi Dejica, 1973).

Dispariţia haustrelor trebuie interpretată cu multă prudenţă deoarece poate fi tranzitorie, ca urmare a modificărilor funcţionale ce interesează muscularis mucoase şi muscularis propria. Dehaustrarea este expresia unor leziuni organice atunci cînd este însoţită de o oarecare scurtare şi îngustare a colonului, imaginea persistînd pe filmele efectuate după evacuarea bariului precum şi la examenul baritat cu administrare orală de substanţă de contrast (Roth, 1964).

ALTE EXAMINĂRI PARACLINICE

Diagnosticul rectocolitei hemoragice rezultă din corelarea datelor clinice, endoscopice, histologice şi radiologice. Examinările hematologice şi biochimice oferă elemente de valoare redusă pentru stabilirea diagnosticului, dar sînt utile pentru aprecierea evoluţiei clinice şi orientarea tratamentului.

Viteza de sedimentare a hematiilor (*VSH*) nu este accelerată atît de mult precum ne-am aştepta într-un proces inflamator difuz interesînd o suprafaţă atît de întinsă ca aceea a colonului. Există o oarecare corelaţie între nivelul VSH-ului şi severitatea bolii. Astfel, un VSH normal poate reflecta o formă uşoară, un proces inflamator mai puţin întins sau prezenţa unui stadiu de remisiune a bolii (Paulson, 1969). În formele medii, VSH-ul este uşor crescut, iar scăderea de la valori ridicate exprimă ameliorarea bolii. Creşterea VSH-ului de la cifre iniţial mai scăzute avertizează asupra

Scanned with OKEN Scanner

agravării procesului rectocolitic mai degrabă decît extinderii lui (Roth, 1964; Stănescu şi Dejica, 1975).

Leucocitoza lipseşte în fazele de remisiune şi în puseele uşoare ale bolii. Este întîlnită în puseele acute, dar poate lipsi chiar în formele severe (Roth, 1964). Cifrele ridicate exprimă de obicei instalarea unei complicaţii piogene, mai ales cînd creşterea se face pe seama polimorfonuclearelor neutrofile. Paulson (1969) afirmă că în rectocolitele severe creşte numărul neutrofilelor tinere, prognosticul fiind nefavorabil cînd numărul lor depăşeşte 8%. Scăderea pronunţată a elementelor tinere sugerează ameliorarea sau chiar apariţia remisiunii. Leucocitele cu modificări de tip toxic (citoplasmă bogată în granule şi vacuole şi nuclei hipercromi) apar în rectocolitele severe şi indică un prognostic infaust. La bolnavii cu evoluţie cronică, în remisiune sau activitate, se constată adesea o limfomonocitoză relativă.

Eozinofilia este semnalată la unii rectocolitici în puseu de activitate (Kirsner şi Palmer, 1954; Riis şi Anthonisen, 1964; Riisager, 1959; Wright şi Truelove, 1966a). Aproximativ 1/3 din bolnavi au peste 200 eozinofile pe mm^3 de sînge. Administrarea de ACTH şi glucocorticoizi scade aproape constant numărul eozinofilelor circulante, dar întreruperea tratamentului readuce adesea numărul acestor celule la cifre apropiate de cele anterioare corticoterapiei. Urmărirea cantitativă periodică a eozinofilelor circulante ar avea valoare în aprecierea iminenţei recăderilor, întrucît s-a observat că înmulţirea lor poate preceda puseul cu cîteva zile.

Anemia este de obicei consecutivă sîngerărilor. Cercetări efectuate cu izotopi radioactivi (Beal şi colab., 1961; Stack şi colab., 1969) au demonstrat că se pierd cantităţi semnificative de sînge, chiar cînd macroscopic nu se remarcă prezenţa sa, cînd mucoasa rectală nu are aspect hemoragic şi chiar cînd bolnavul este asimptomatic. Un factor care nu trebuie neglijat în tratamentul anemiei la rectocolitici este malabsorbţia fierului, probabil secundară leziunilor mucoasei intestinului subţire (Beal şi colab., 1970; Ormerod, 1968). Constatarea are implicaţii practice şi impune administrarea parenterală a fierului în perioada puseului de activitate (Edwards şi Truelove, 1964). În formele severe intervine şi un oarecare grad de inhibiţie toxică medulară (Ormerod, 1967; Paulson, 1969).

Cercetările efectuate de Edwards şi Truelove (1964) pe 624 de rectocolitici au arătat că nivelurile hemoglobinei se situează de obicei între 60 şi 80%; la 20,4% din bolnavi, valorile hemoglobinei se află sub 60% (9,0 g). În unele cazuri, îndeosebi la bolnavii care acuză pusee severe şi sîngerări masive, anemia este iniţial de tip normocrom. Anemia se întîlneşte mai frecvent la femei şi se corelează destul de bine cu întinderea bolii şi mai puţin cu durata ei (Edwards şi Truelove, 1964; Wright, 1970). Anemia feriprivă apare de obicei în primul an de boală şi devine tot mai rară pe măsură ce rectocolita evoluează, probabil datorită tratamentului substitutiv care se aplică.

Tulburările de coagulare reprezintă cauza majoră a unor complicaţii, îndeosebi în formele extinse, severe, şi mai ales la femei. Există riscul accidentelor tromboembolice (Edwards şi Truelove, 1964; Graef şi colab., 1966; Harrison şi Truelove, 1967; Lee şi colab., 1968). Mecanismul hipercoagulării în puseul rectoclitic este complex. Lee şi colab. (1968), cercetînd factorii coagulării la bolnavi cu rectocolită hemoragică, au constatat, mai ales în puseul de activitate, accelerarea timpului de generare al trombo-

Scanned with OKEN Scanner

plastinei, ca urmare a activității crescute a factorului VIII. Timpul de protrombină, de obicei prelungit, îl poate deruta pe clinician mascînd o stare de hipercoagulabilitate. La factorii amintiți se mai adaugă imobilizarea îndelungată, deshidratarea cu hipervîscozitatea sanguină consecutivă. La unii bolnavi, predispoziția la tromboze se poate pune și pe seama trombocitozei (Mohr și Straub, 1970; Morowitz și colab., 1968). Numărul trombocitelor este în multe cazuri ridicat, îndeosebi în fazele de activitate ale rectocolitei paralel cu severitatea puseului (Morh și Straub, 1970).

Proteinele serice prezintă fluctuații în funcție de stadiul evolutiv al bolii. Principala modificare în puseul de activitate este hipoalbuminemia și creșterea alfa$_1$ — și alfa$_2$ — globulinelor (Goligher și col., 1968). Creșterea alfa$_2$-globulinelor în timpul remisiunii indică iminența puseului iar scăderea gamaglobulinelor în puseul de activitate sugerează un prognostic nefavorabil (De Dombal, 1968, 1969; Weeke și Jarnum, 1971). Constatările acestea justifică efectuarea repetată a proteinogramei atît în fazele de acalmie, cît și în puseele acute. Dozările proteinelor din artera și vena mezenterică inferioară au demonstrat producția locală, colică a alfa$_2$-globulinelor în puseele de activitate ale bolii (De Dombal, 1967).

Dearing și col. (1969) au arătat că nivelul ridicat al alfa$_1$-glicoproteinei acide (orosomucoid) este un indiciu de activitate a rectocolitei mai valoros decît viteza de sedimentare a hematiilor. În ultimii ani s-a confirmat că așa-zisele proteine ale fazei acute (alfa$_1$-glicoproteina acidă, alfa$_1$-antitripsina, alfa$_1$-antichimotripsina, haptoglobina) cît și imunoglobulinele, reflectă gradul de activitate a bolii (Weeke și Jarnum, 1971).

Electroliții serici se modifică semnificativ numai în puseele severe ale rectocolitei hemoragice, dar tulburări moderate ale acestora sînt frecvent întîlnite (Roth, 1964). Duthie și colab. (1964) au găsit în puseele severe hiponatriemie la peste 3/4 din bolnavi, hipocloremie la 2/3, hipopotasemie la mai puțin de 1/4 și hipomagneziemie la jumătate din cazuri.

D e b u t u l rectocolitei hemoragice poate fi acut, subacut sau insidios (De la Pierre și colab., 1970). Dacă boala se instalează cu scaune frecvente și sanguinolente, colici abdominale, febră, stare generală alterată, debutul este considerat acut. Instalarea de tip subacut se caracterizează prin diaree sanguinolentă moderată, dureri abdominale reduse, lipsa febrei și stare generală nesemnificativ afectată. Boala începe insidios, cînd nu există inițial nici un semn clinic care să sugereze instalarea unei rectocolite hemoragice, în primul rînd lipsind diareea și rectoragia. În statistica noastră, din bolnavii internați cu rectoclită în Clinia a III-a medicală din Cluj, 46% s-au prezentat cu simptomatologie de tip subacut, la 26% boala avea o alură acută, 10% se situau la un nivel intermediar față de primele două categorii, iar la 18% începutul fusese insidios. În Institutul de clinică și terapie medicală din Torino (De la Pierre și colab., 1970) cifrele sînt diferite: 32,3% debut subacut, 41,9% acut și 25% insidios.

Truelove și Witts (1955) luînd în considerație cîteva criterii clinice de apreciere a severității puseelor de rectocolită, au stabilit trei grade de intensitate a acestora: sever, moderat și ușor.

În rectocolita hemoragică severă, puseele se manifestă cu diaree profuză (peste 6 scaune pe zi), rectoragie abundentă, febră, tahicardie, anemie, VSH ridicat (peste 30 mm/1 oră).

Sînt considerate ușoare puseele rectocolitice cu diaree moderată (mai puțin de 4 scaune pe zi), cantitate redusă de sînge în scaun, lipsa

Scanned with OKEN Scanner

febrei, a tahicardiei, a anemiei şi VSH în limite normale. Formele moderate sînt intermediare.

Simptomatologia clinică, aspectul endoscopic, bioptic şi radiologic în rectocolita hemoragică diferă foarte mult de la un bolnav la altul. Există variante clinicoevolutive pornind de la formele cele mai uşoare, cu pusee acute de scurtă durată şi remisiuni îndelungate, şi ajungînd la formele grave, cu pusee severe, fulminante, cu prognostic adesea infaust. Pe lîngă acestea se situează rectocolitele cu evoluţie cronică continuă, de gravitate diferită. Roth (1964) descrie trei forme clinicoevolutive ale rectocolitei hemoragice. 1. acută fulminantă, 2. cronică continuă şi 3. cronică intermitentă.

1. Forma *acută fulminantă* este cea mai dramatică manifestare clinică a rectocolitei hemoragice. Frecvenţa ei este cuprinsă înte 5 şi 15% (Paulson, 1969; Roth, 1964). Începutul este brusc, adesea ca puseu iniţial al bolii, cu foarte numeroase scaune, rectoragie abundentă, febră înaltă, transpiraţii reci. Starea generală este profund alterată, toxică, bolnavul este deshidratat, prezintă tahicardie, valori tensionale scăzute şi oligurie. Zgomotele intestinale sînt atenuate pînă la dispariţie. Nu rareori se instalează incontinenţa fecală, prolapsul rectal. Se poate constata contractură cu apărare abdominală, sensibilitate difuză la palpare, uneori mai accentuată după decompresiune, toate aceste simptoame fiind expresia inflamaţiei subseroase şi a iritaţiei peritoneului. Distensia abdominală sugerează instalarea dilataţiei acute toxice a colonului, întîlnită de obicei în puseele fulminante ale rectocolitei hemoragice. Semnele amintite se vor urmări cu atenţie şi în mod repetat, datorită iminenţei perforaţiei intestinale. Examinările de laborator demonstrează pierderi lichidiene masive prin scaun (pînă la 3 litri pe zi sau chiar mai mult) şi transpiraţie. Hipoalbuminemia şi nivelurile scăzute ale Cl, Na şi K sînt frecvente. De asemenea se poate instala azotemia. Examenul rectosigmoidoscopic, dificil de efectuat, uneori chiar contraindicat, evidenţiază leziuni difuze, hemoragii masive, mucus şi puroi abundent, deseori pseudopolipi. Examenul radiologic cu substanţă de contrast constituie adesea un risc, deoarece favorizează dezvoltarea dilataţiei acute toxice a colonului sau perforaţia. Radiografia abdominală pe gol va urmări evidenţierea unei eventuale dilataţii (totale sau segmentare) a colonului, nivelurile de aer ş.a. Lipsa modificărilor radiologice nu exclude diagnosticul de rectocolită fulminantă care se impune îndeosebi prin alura clinică amintită.

Evoluţia puseelor fulminante ale rectocolitei este imprevizibilă. Prognosticul este rezervat. În urmă cu 10 ani decesele se observau la 50% din bolnavi. Astăzi prognosticul s-a îmbunătăţit graţie mijloacelor terapeutice actuale şi îndeosebi indicaţiei colectomiei în fază terapeutică utilă. Remisiunile sînt posibile, precum şi apariţia recăderilor cu pusee mai uşoare sau din nou fulminante.

2. Forma *cronică continuă* este întîlnită la 31% din bolnavi. Se caracterizează prin persistenţa fazei active a bolii peste 6 luni. Chiar dacă se constată o oarecare remisiune clinică, ea nu este completă, scaunele nu se normalizează, iar aspectul endoscopic este de tip activ. Se întîlneşte mai des la bolnavii cu leziuni limitate la rect, rectosigmoid sau colonul stîng. Manifestările inflamatorii intestinale sînt progresive, frecvent ireversibile. De obicei apar complicaţii locale şi generale, care se întîlnesc mai des în rectocolitele cronice continue decît în cele care evoluează cu pusee şi remisiuni succesive.

Scanned with OKEN Scanner

3. Forma *cronică intermitentă* evoluează cu recăderi şi remisiuni, care alternează variabil în timp, iar simptoamele bolii pot fi uşoare sau severe. Este tipul cel mai obişnuit de evoluţie a rectocolitei hemoragice, întîlnit la 64% din bolnavi. Puseele pot fi uşoare, de scurtă durată, cu absenţa febrei şi stare generală relativ bună. Remisiunile sînt complete atît clinic cît şi endoscopic. Aceşti bolnavi îşi continuă adesea activitatea zilnică şi se tratează ambulator. Puseele severe şi mai îndelungate (peste 12—14 săptămîni) sînt însoţite de febră — cel puţin la începutul puseului— sindromul rectosigmoidian este accentuat, iar starea generală mai mult sau mai puţin alterată. Remisiunea este evidentă, dar adesea incompletă din punct de vedere clinic, şi întotdeauna persistă semne endoscopice care trădează puseul acut anterior.

Factorii declanşatori ai puseelor de rectocolită hemoragică sînt încă insuficient cunoscuţi şi greu de prevăzut. Se incriminează infecţiile intercurente, de obicei respiratorii şi digestive, stresurile psihoemoţionale, igiena alimentară defectuoasă, graviditatea, însă nu se poate face întotdeauna o relaţie cauzală convingătoare între aceşti factori şi puseele de boală.

COMPLICAŢIILE RECTOCOLITEI HEMORAGICE

În cursul evoluţiei rectocolitei hemoragice se pot dezvolta unele complicaţii locale şi generale.

COMPLICAŢII LOCALE

Complicaţiile locale pot apărea fie în puseul de activitate al rectocolitei, fie ca urmare a evoluţiei cronice (Truelove şi Reynell, 1963). În prima categorie se încadrează perforaţia, dilataţia acută toxică a colonului, leziunile perianorectale (abcese, fistule) şi hemoragiile masive, iar în a doua categorie pseudopolipoza, stenozele colonului şi rectului şi cancerul.

Perforaţia colonului constituie cea mai frecventă cauză de deces în rectocolita hemoragică. Incidenţa este apreciată în jur de 2—3% din cazurile de boală (De Dombal şi colab., 1965; Edwards şi Truelove, 1964a) putînd ajunge în formele severe pînă la 14—30% (Goligher şi colab., 1968; Van Prohaska şi Siderius, 1962). Risc deosebit de mare de perforaţie îl comportă primul puseu de rectocolită, în special formele fulminante şi extinse. Perforaţia apare la 9,7% din bolnavii aflaţi în puseu sever şi numai la 1,9% din cei cu puseu moderat, în timp ce la bolnavii la care rectocolita are o evoliuţie uşoară, această complicaţie nu este întîlnită. În pancolite frecvenţa perforaţiei se ridică la 15%, în timp ce în cazurile cu leziuni limitate la rect această complicaţie lipseşte (Golicher şi colab., 1968).

Perforaţia poate apărea în orice porţiune a colonului însă mai frecvent se semnalează localizarea la nivelul transversului şi sigmoidului (Bargen, 1969; De Dombal şi colab., 1965; Edwards şi Truelove, 1964a). Mai întîi se produce denudarea mucoasei, urmată de penetrarea submucoa-

Scanned with OKEN Scanner

sei şi, în cele din urmă, perforarea seroasei. Acest fenomen se poate realiza brusc, dramatic, sau lent, insidios. O altă modalitate, mai frecventă la nivelul colonului sigmoid, este deschiderea de dimensiuni mici cu formarea consecutivă a unor abcese paracolice. Cînd perforaţia interesează colonul transvers se pot dezvolta fistule gastro- sau duodenocolice.

Între factorii favorizanţi sau declanşatori ai perforaţiei intestinale în rectocolită a fost incriminată în primul rînd corticoterapia, fără ca rolul direct al steroizilor în această complicaţie să fi fost încă dovedit. În acest sens sînt elocvente datele prezentate de către De Dombal şi colab. (1965), care arată că, la bolnavii aflaţi în puseu sever şi trataţi cu corticosteroizi, perforaţia colonului înregistrează o incidenţă de 4,3%, cifră sensibil apropiată de aceea întîlnită la bolnavii netrataţi cu hormoni (4,1%). Dilataţia acută toxică a colonului constituie un risc major de perforaţie, aşa cum se va vedea în cele ce urmează.

Diagnosticul perforaţiei colonului se stabileşte uşor dacă medicul are în vedere că această complicaţie este apanajul primului puseu acut, de obicei sever, fulminant. Uneori, diagnosticul este relativ simplu, în prezenţa unor simptoame clare, ca : dureri abdominale deosebit de intense, apărare musculară, tahicardie, asociate cu radioscopia abdominală pe gol, care evidenţiază niveluri aeriene. În alte situaţii, perforaţia se realizează insidios şi se recunoaşte greu mai ales cînd bolnavul a avut şi pînă în acel moment dureri mari, cu abdomen destins şi sub tensiune. Aceşti bolnavi se află de obicei sub tratament hormonal, care poate masca simptomatologia prin atenuarea durerii şi a semnelor de început ale peritonitei. Statistici cuprinzătoare au arătat că în rectocolita hemoragică aproape 50% din perforaţiile colonului sînt diagnosticate, din nefericire, prin laparotomie sau necropsie (De Dombal şi colab., 1965; Edwards şi Truelove, 1964 a).

Dilataţia acută toxică a colonului este una dintre cele mai impresionante accidente abdominale, întîlnite în formele supraacute, fulminante. Este cunoscută sub diferite denumiri: „colectazie", „colectazie acută", „dilataţie acută a colonului", „colită fulminantă cu dilataţie acută", „dilataţie toxică a colonului" sau „megacolon toxic". Noi preferăm denumirea de „dilataţie acută toxică a colonului" (Stănescu şi Dejica, 1975).

Frecvenţa dilataţiei acute a colonului în rectocolita hemoragică variază în diferite statistici între 0,9% şi 13% (Jalan şi colab., 1969; Philippe şi colab., 1972). Incidenţa acestei complicaţii, raportată la numărul bolnavilor cu rectocolită hemoragică internaţi în Clinica a III-a medicală din Cluj, este înfăţişată în tabelul nr. 19.

Tabelul nr. 19

Dilataţia acută toxică a colonului survenită la bolnavii cu rectocolită hemoragică (RCH) internaţi în Clinica a III-a medicală din Cluj, între 1950 şi 1972

Autorii	Perioada	Nr. bolnavi cu RCH	Nr. internări cu RCH	Dilataţie acută toxică
Fodor şi colab. (1960)	1950—1959	57	75	—
Stănescu şi colab. (1968)	1960—1965	33	41	1(3%)
Stănescu şi Dejica (1975)	1966—1972	78	106	7(8,9%)

Scanned with OKEN Scanner

De la descrierea sa în urmă cu peste 20 ani, dilatația acută toxică a colonului atinge un număr crescînd de cazuri în toate părțile lumii, paralel cu creșterea frecvenței formelor severe. Incidența acestei complicații este mult mai mare în S.U.A., unde rectocolita hemoragică este de 10 ori mai des întîlnită decît în Europa (Bonnevie și colab., 1968). Înmulțirea numărului de cazuri cu dilatație acută toxică a colonului semnalate pretutindeni în ultimii ani pare să se explice și printr-o mai bună recunoaștere clinică a acestei complicații (Philippe și colab., 1972). Diferitele statistici subliniază predominanța sa netă la bărbați, deși rectocolita este mai frecventă la femei. Raportul B/F înregistrat în Clinica a III-a medicală din Cluj între anii 1966—1972 a fost de 6/1 (tabelul nr. 19).

Dilatația acută toxică a colonului apare mai ales la primul puseu de rectocolită, la cîteva zile sau săptămîni de la instalarea acestuia. Puseele fulminante din rectocolitele totale sînt susceptibile în mod particular de a se complica cu dilatația colonului, frecvența înregistrată fiind de 20—25% (Mignon și Bonnefond, 1971).

Etiopatogeneza dilatației acute toxice a colonului în rectocolita hemoragică nu a fost încă clarificată, deși au fost formulate pînă acum numeroase ipoteze. Se cunosc unii factori care pot favoriza sau agrava dilatația acută a colonului, cum ar fi extractele de opiu și anticolinergicele (Garret și colab., 1967; Jalan și colab., 1969; Smith și colab., 1962). Problema glucocorticoizilor merită să fie discutată mai pe larg datorită frecvenței utilizării acestora în puseele de rectocolită hemoragică. Unii autori (Brooke, 1968) consideră că derivații cortizonici favorizează instalarea dilatației acute toxice a colonului, pe cînd alții (Jalan și colab., 1969; Marshak și colab., 1960; Smith și colab., 1962) ignorează acest fapt, aducînd date care demonstrează lipsa unei relații statistic valabile între apariția dilatației colonului și administrarea corticosteroizilor. Afirmația făcută de Marshak și colab. (1960) ni se pare demnă de luat în seamă: cînd o dilatație acută apare la un rectocolitic aflat sub tratament cu corticosteroizi, administrarea acestora nu trebuie întreruptă, iar cînd apare la un bolnav care nu a primit pînă atunci hormoni, administrarea acestora va fi evitată. Hipokaliemia, invocată de unii autori drept cauză declanșatoare a dilatației acute de colon (Cohn și colab., 1956; Gedulding, 1971), a fost observată și de noi la cîțiva bolnavi, la care, nivelurile scăzute ale potasiului seric erau persistente (Stănescu și Dejica, 1975). Nu am putut preciza dacă această modificare umorală a preexistat sau a urmat instalării dilatației acute toxice a colonului. Rolul nefavorabul al clismei baritate a fost subliniat de numeroși clinicieni (Jalan și colab., 1969; Lens și colab., 1962; Odyniec și colab., 1967; Smith și colab., 1962), și nu trebuie neglijat faptul că, la 43% dintre bolnavii urmăriți de Odyniec și colab. (1967), dilatația colonului a apărut la scurt timp după exanenul irigoscopic.

Diagnosticul dilatației acute toxice a colonului se face pe baza datelor examenului clinic. Începutul este de obicei brusc, cu înrăutățirea stării generale, creșterea temperaturii și intensificarea durerilor abdominale. Scaunele devin mai frecvente, alteori însă numărul lor reducîndu-se foarte mult (Halter, 1968; Keel și Akovbiantz, 1968; Monath și colab., 1971; Neschis și colab., 1968). Este patognomică apariția meteorismului abdominal cu liniște ascultatorie și a unei stări toxice cu deshidratare și tulburări psihice (neliniște sau apatie). Deseori diagnosticul se stabilește prin simpla inspecție a abdomenului (Hörmann, 1969). Pentru întărirea diagnosticului nu ne vom sprijini pe leucocitoză, care adesea lipsește, fenomen

Scanned with OKEN Scanner

constatat şi de noi (Stănescu şi Dejica, 1975). Examenul radiologic fără pregătire este deosebit de important, radiografia simplă a abdomenului fiind uneori suficientă (Mc Connell şi colab., 1958). Se poate evidenţia dilataţia colică, calibrul ajungînd în medie pînă la 8—10 cm (Lens şi colab., 1962; Neschis şi colab., 1968; Vachon şi colab., 1961), pe toată lungimea sau segmentar. Imaginea de dublu contur a peretelui colonului transvers, care este constant dilatat (fig. 34 şi 37), indică iminenţa perforaţiei (Simon şi colab., 1962). Clisma baritată este contraindicată de majoritatea autorilor, deoarece implică un risc mare şi în acelaşi timp este inutilă (Hemmati, 1965; Mc Connell şi colab., 1958).

Evoluţia dilataţiei acute toxice a colonului este severă, fiind deseori urmată de hemoragii masive, perforaţii, septicemie. Jalan şi colab. (1969) dau cîteva elemente de apreciere ale prognosticului. Ei consideră că evoluţia este mai gravă cînd dilataţia survine la femei şi la tineri, cînd este întinsă şi cînd apare în primii trei ani de boală. Mortalitatea este ridicată, între 20—57% (Hörman, 1969). În tabelul nr. 20 prezentăm observaţiile

Tabelul

Datele clinice, endoscopice, histopatologice, radiologice, terapeutice şi evolutive

Bolnavul (vîrstă, sex)	Vechimea RCH*	Rectoscopie	Biopsie	Irigoscopie
T.I., 23(b)	1 lună	—	—	—
L.E., 34 (f)	2 luni	Gr. III	Gr. III	Dilataţie
M.C., 55 (b)	10 ani	GR. II/III	GR. II	Dilataţie
P.M., 23 (b)	2 ani	GR. III	Gr. II/III	Dilataţie
T.J., 17 (b)	6 săptămîni	—	—	—
T.V., 34 (b)	10 ani	Gr. III	Gr. III	Dilataţie segmentară (sigmă)
O.E., 33(b)	4 ani	Gr. II/III	Gr. II/III	Dilataţie segmentară (colon transvers)

* RCH = rectocolită hemoragică

noastre detaliate asupra dilataţiei acute toxice a colonului efectuate în Clinica a III-a medicală din Cluj în perioada 1966—1972.

Tratamentul chirurgical în dilataţia acută toxică a colonului se impune din ce în ce mai mult (Monath şi colab., 1971) această complicaţie fiind considerată astăzi o fază chirurgicală (Collier şi colab., 1971, Goligher şi colab., 1968, Judd, 1969). Problema esenţială este stabilirea momentului cel mai favorabil pentru intervenţie.

Hemoragiile masive nu sînt prea frecvente în rectocolita hemoragică, dar reclamă o atitudine terapeutică promptă. Incidenţa lor este apreciată în mod diferit, avînd în vedere că rectoragia este un simptom comun în această boală. După unele statistici, frecvenţa acestei complicaţii este de 1—5% (Edwards şi Truelove, 1964 a; Roth, 1964). Hemoragiile prelungite, urmate de anemie severă, nu se încadrează în această complicaţie, ci numai hemoragiile masive instalate brusc care pun în pericol imediat

Scanned with OKEN Scanner

viaţa bolnavului (Goligher şi colab., 1968). Acest tip de hemoragie apare de obicei cînd boala interesează colonul stîng şi evoluează în pusee severe. Cu tot aspectul impresionant al hemoragiilor masive, ele nu constituie o indicaţie chirurgicală de urgenţă decît în anumite cazuri extreme.

Leziunile perianorectale nu constituie o complicaţie rară. Mai frecvent se întîlnesc abcesele perianale şi fistulele perianale şi rectovaginale. Incidenţa lor, cercetată pe grupuri mari de bolnavi, ajunge la 17—19% (De Dombal şi colab., 1966a; Roth, 1964). Sînt mult mai rar întîlnite decît în boala Crohn. Deseori aceste complicaţii nu sînt diagnosticate din cauza unui examen local incomplet. Abcesele şi fistulele perianorectale apar cu precădere în puseele acute severe şi prelungite, precum şi la bolnavii cu rectocolită întinsă, mai ales în primul an de la declanşarea bolii (Goligher şi colab., 1968). Aceste complicaţii apar însă şi în fazele de remisiune. Instalarea lor într-o perioadă de acalmie clinică dovedeşte întotdeauna caracterul activ al bolii chiar dacă sîngerarea şi diareea lipsesc. Fistulele rectovaginale sînt întîlnite exclusiv în pancolite cu leziuni avansate, în-

nr. 20

ale bolnavilor cu dilataţie acută toxică a colonului (Stănescu şi Dejica, 1975)

Tratament	Evoluţie	OBS.
ACTH, sulfamide	Deces (după două zile)	
ACTH, sulfamide, antibiotice	Remisiune	
ACTH, salazopyrin, colectomie	Deces	Pusee repetate. Hipopotasemie
ACTH, sulfamide antibiotice, colectomie	Deces	Abces perisigmoidian cu fistulă
ACTH	Deces (după 6 zile)	Interesare enterală extinsă
ACTH, hidrocortizon, salazopyrin, imuran	Deces	Pusee repetate
ACTH, salazopyrin	Remisiune	Hipopotasemie

deosebi la nivelul rectului (De Dombal şi colab., 1966 b). Este bine să avem în vedere posibilitatea dezvoltării abceselor anorectale prin traumatizarea locală cu ocazia examenului endoscopic şi a clismelor baritate sau terapeutice. Uneori complicaţiile anorectale pot domina tabloul clinic, dar se întîlnesc şi situaţii în care prezenţa lor este estompată de starea generală alterată. Examenul local şi în special rectosigmoidoscopia stabilesc diagnosticul de certitudine, motiv pentru care nu trebuie niciodată omise.

Stenozele colonului şi rectului, ca şi supuraţiile perianorectale sînt mai rar întîlnite în rectocolită decît în boala Crohn. Ne referim la îngustările localizate la un anumit nivel al intestimului gros (Avery Jones şi colab., 1968; Goligher şi colab. 1968). Deoarece noţiunea de stenoză este înţeleasă diferit, incidenţa ei este variat menţionată. Astfel, în timp ce unii autori semnalează raritatea stenozelor intestinale în rectocolita hemoragică (Fennessy şi colab., 1968; Marshak şi colab., 1963) alţii dau, în schimb cifre ridicate (De Dombal şi colab., 1966 a) Edwards şi Truelove, 1964 a).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 37. — Rectocolită hemoragică. Irigografie. Colectazie difuză, microspiculi pe colonul descendent, relief parietal dințat (spiculi) pe colonul ascendent (Clinica a III-a medicală, Cluj, Dr. G. Badea).

Scanned with OKEN Scanner

Se apreciază statistic că numai 50 din 67 stenoze rectocolice sînt diagnosticate clinic, restul se pun în evidenţă doar pe intestinul excizat. Această observaţie explică frecvenţa diferită raportată de autori. Pe piesele operatorii, stenozele se întîlnesc la 11,2% din rectocolitici (De Dombal şi colab., 1966 a). Localizarea este mai frecventă la nivelul rectului şi sigmoidului, uneori fiind semnalate stenoze multiple (Edwards şi Truelove, 1964 a; Goulston şi Mc Govern, 1969). Raritatea stenozelor la nivelul colonului drept în rectocolita hemoragică are importanţă clinică pentru diagnosticul diferenţial. Stenoza apărută în această regiune la un rectacolitic este aproape cert de origine malignă (Goulston şi McGovern, 1969).

Stenozele intestinului gros se întîlnesc cu precădere la bolnavii cu rectocolită cronică continuă evoluînd de peste 5 ani (De Dombal şi colab., 1965). Ele creează adesea confuzii cu cancerul stenozant, lămurirea nefiind posibilă uneori decît pe masa de operaţie. Stricturile rectale benigne sînt elastice şi uşor de depăşit la tuşeu, alteori sînt rigide şi dure. Unii autori (Marshak şi colab., 1963) susţin că examenul radiologic poate diferenţia stenozele benigne de cele maligne, în vreme ce alţi cercetători afirmă că nu există elemente de certitudine pentru stabilirea diagnosticului diferenţial al acestor stenoze (Hodgson şi Sauer, 1961). Stricturile constituie aproape întotdeauna o indicaţie de colectomie, cu condiţia ca să fie mai întîi dovedit caracterul lor persistent, stenozele tranzitorii de tip spastic fiind frecvent constatate radiologic (Edwards şi Trouelove, 1964 a).

Cercetările efectuate de Goulston şi McGovern (1969), pe piese intestinale rezecate de la rectocolitici prezentînd stenoze colice, consemnează drept cea mai constantă modificare hipertrofia muscularei mucoasei, în timp ce fibroza găsită este minimă, mult prea redusă pentru a explica stricturа. Aceste constatări explică reversibilitatea stenozelor observate la unii bolnavi şi infirmă părerile anterioare care susţineau că la baza stenozelor intestinale din rectocolita hemoragică stă fibroza (Lumb, 1961).

Pseudopolipoza este cea mai frecventă complicaţie locală din rectocolita hemoragică. S-au precizat cîteva elemente care caracterizează pseudopolipii descrişi de Wechselman. Denumirea de „polipi inflamatori" sau „polipoză inflamatorie" este mai adecvată, deoarece indică natura lor (Goligher şi colab., 1968; Morson, 1968). Noi preferăm termenul de „reacţie polipoidă" (Stănescu şi Dejica, 1973) şi am apreciat că pseudopolipii nu trebuie consideraţi drept complicaţie a rectocolitei, ci ca o modalitate de manifestare locală a bolii, expresie a unui fenomen de „regenerare în plus", sau „supraregenerare" a mucoasei.

Localizarea mai frecventă a pseudopolipilor este la nivelul colonului stîng (Edwards şi Truelove, 1964a; Goligher şi colab., 1968; Roth, 1964). Aprecierea extinderii este dificilă prin rectosigmoidoscopie, iar radiologul nu poate sesiza întotdeauna modificările polipoide mici.

Frecvenţa pseudopolipilor este diferită, după cum deosebite sînt şi metodele lor de evidenţiere. Bockus şi colab. (1956) notează o incidenţă foarte mare (64—74%). Alţi autori înregistrează cifre mai mici: 24% (Daneman şi colab., 1960), 22,1% (De la Pierre şi colab., 1970), 19% (Jalan şi colab., 1969 a) şi chiar 12,5% (De Dombal şi colab., 1966a).

Investigaţiile efectuate de noi la 78 bolnavi cu rectocolită hemoragică internaţi în Clinia a III-a medicală din Cluj în perioada 1962—1971, au fost detaliate anterior (Stănescu şi Dejica, 1973). S-au efectuat 436 de examinări endoscopice şi 216 biopsii cu ocazia mai multor internări şi controale ambulatorii; la 32 bolnavi (41%) s-a constatat reacţie polipoidă.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul a fost stabilit numai pe baza datelor rectosigmoidoscopiei, deoarece nu am putut stabili în toate cazurile o corelaţie cu aspectul radiologic, iar examenul bioptic nu decelează leziuni distincte în mucoasa polipoidă faţă de mucoasa uşor granulară sau aparent netedă.

Conform observaţiilor noastre, reacţia polipoidă a mucoasei rectosigmoidiene este mult mai frecventă la bolnavii tineri, sub 30 ani : 20 din 32 cazuri cu pseudopolipi urmărite (62%) ; această reacţie scade odată cu vîrsta şi este nesemnificativ repartizată pe sexe. Alţi autori o întîlnesc mai frecvent în a III-a şi a IV-a decadă de vîrstă (Roth, 1964).

Urmărind modul de apariţie şi dezvoltare al pseudopolipilor, precum şi legătura acestora cu evoluţia bolii şi cu durata şi gravitatea puseelor, am obţinut date importante pentru cunoaşterea unor particularităţi clinico-evolutive ale acestei complicaţii. Din totalul celor 32 bolnavi cu pseudopolipi pe care i-am urmărit, la 18 aceştia au fost descoperiţi cu ocazia primului puseu, la 8 cu ocazia celui de al doilea, iar la 6 bolnavi momentul apariţiei pseudopolipilor nu a putut fi precizat. Goligher şi colab. (1968) au găsit pseudopolipi la aproximativ 1/5 din bolnavii examinaţi cu ocazia primului puseu sever de rectocolită.

O serie de autori emit opinia că pseudopolipii se dezvoltă cu precădere în cursul formelor severe de rectocolită hemoragică (Edwards şi Truelove, 1964a ; Jalan şi colab., 1969a). În statistica noastră, la 68% din bolnavii cu pseudopolipoză, rectocolita avusese un debut acut sever. Este demn de subliniat că, deşi pseudopolipii sînt apanajul puseelor severe de rectocolită, ei au o semnificaţie prognostică bună, observaţie susţinută de evoluţia favorabilă a bolii, cu lungi perioade de remisiune (pînă la peste 6 ani la 7 bolnavi observaţi de noi). Tot în acest sens pledează şi observaţiile altor autori (Hillemand şi colab., 1961 ; Jalan şi colab., 1969a ; Kanin, 1965 b) care remarcă o vindecare mai rapidă a bolnavilor colectomizaţi care prezentaseră pseudopolipi.

Examenul endoscopic dinamic a relevat că reacţia polipoidă poate să dispară cu timpul. Astfel, la 50% din bolnavii noştri pseudopolipii nu au fost regăsiţi la controalele efectuate la diferite intervale de timp : la 19% au dispărut între 6 luni şi 2 ani, iar la 31% în decurs de 2—6 ani. Reversibilitatea pseudopolipozei în rectocolita hemoragică este susţinută şi de alţi observatori (Edwards şi Truelove, 1964 a ; Keel şi Akovbiantz, 1968) deşi unii autori o contestă (De Dombal şi colab., 1966 a). Aceştia din urmă au găsit pseudopolipi numai la 12,5% din 465 bolnavi urmăriţi, criteriul de diagnostic fiind exclusiv radiologic. Bockus şi colab. (1956) subliniază că, din 92 bolnavi cu pseudopolipoză colică, la 85% diagnosticul s-a stabilit prin rectosigmoidoscopie în timp ce clisma baritată a demonstrat existenţa pseudopolipilor numai la 25%. Întrucît radiologul surprinde doar modificările polipoide exprimate, este lesne de înţeles că pseudopolipii voluminoşi au puţine şanse să retrocedeze complet. Fără îndoială că introducerea şi extinderea fibrocolonoscopiei în practică va aduce un preţios ajutor specialistului pentru aprecierea existenţei pseudopolipilor.

Relaţia dintre pseudopolipoză şi cancerul colonului la rectocolitici va fi detaliată în cele ce urmează.

Cancerul colonului apare de 30 de ori mai frecvent şi cu 10 ani mai devreme la rectocolitici decît la restul populaţiei (Baregen, 1969 ; Roth, 1964). Incidenţa sa variază între 1 şi 14% (De Dombal şi colab., 1966a ; De la Pierre şi colab., 1970 ; Dennis şi Karlson, 1961 ; Dennis, 1965 ; Edwards şi Truelove, 1964 b ; Hinton, 1961 ; Mac Dougall, 1964 ; Roth, 1964 ; Slaney

Scanned with OKEN Scanner

și Brooke, 1959). Cele mai multe statistici dau cifre spre limita inferioară (2,4%), iar unii autori, ca și noi, semnalează cazuri extrem de rare sau chiar nici un cancer de colon la bolnavii cu rectocolită hemoragică (Felsen și Wolarsky, 1949; Hijmans și Enzer, 1962). Diferențele pot să țină de particularitățile geografice, care fac ca incidența rectocolitei să fie mai mare în unele țări, sau mai pot fi legate de felul în care se stabilește diagnosticul de cancer. Astfel, în statisticile efectuate pe baza studierii pieselor chirurgicale, frecvența cancerului apare mai mare decît în acelea întocmite cu ajutorul observațiilor făcute la bolnavii neoperați (Roth, 1960).

Localizarea cea mai frecventă a cancerului de colon nu se află la nivelul rectului, porțiune a intestinului aproape constant implicată în rectocolita hemoragică. Dimpotrivă, numai 22,2% din cancerele care apar în această boală interesează rectul, în timp ce numărul cancerelor rectale semnalate la populația generală reprezintă 36—40% din totalitatea cancerelor intestinale (Edwards și Truelove, 1964 b). La mai mult de jumătate din cazuri, neoplazia se dezvoltă la nivelul colonului transvers, descendent și sigmoid, iar la 1/4 din bolnavi tumorile sînt multiple (Bargen și Gage, 1960; Hinton, 1966b).

Care sînt factorii de risc care favorizează dezvoltarea cancerului de colon la bolnavii cu rectocolită hemoragică?

Se pare că cel mai mare risc pentru dezvoltarea cancerului îl comportă rectocolitele totale (De Dombal și colab., 1965, 1966 a; Hinton, 1966a; Mac Dougall, 1964; Nefzger și Acheson, 1963). Frecvența neoplasmelor în pancolite este mult mai mare, în timp ce la bolnavii cu localizări distale incidența este apropiată de aceea întîlnită la persoanele indemne (Farmer și Brown, 1966; Mac Dougall, 1964; Sparberg și colab., 1966). Edwards și Truelove (1964 b) au găsit degenerări maligne la 17 din 388 de bolnavi cu rectocolită totală, în timp ce, din 236 bolnavi cu forme mai puțin extinse, cancerul s-a dezvoltat numai la 5. În statistica lui De Dombal și colab., (1966), la nici unul din cei 218 bolnavi cercetați, care prezentau leziuni limitate la rect și colonul stîng, nu s-a descoperit cancer de colon, pe cînd din 210 cazuri de rectocolite totale, neoplasmul a fost diagnosticat la 7 (3,3%).

Un alt factor de risc pentru degenerarea malignă a rectocolitelor este reprezentat de evoluția îndelungată a acestei maladii. Procentul cancerizării este de 0,33 la bolnavii cu o vechime a bolii cuprinsă între 0—4 ani, în timp ce la evoluții de peste 20 ani, cifra se ridică la 5,51% (Edwards și Truelove, 1964 b). Dacă se face o corelație între extinderea bolii și vechimea ei, se apreciază că 40% din rectocolitele totale cu evoluție de peste 25 ani dezvoltă cancer de colon (De Dombal și colab., 1966a). Se consideră că riscul cancerizării apare în general după 10 ani de evoluție a rectocolitei hemoragice (Dennis și Karlson, 1961).

Corelat cu factorul de risc precedent și dependent de el este vîrsta la care se instalează rectocolita. Cu cît boala apare la o vîrstă mai tînără, cu atît susceptibilitatea dezvoltării cancerului de colon în anii următori este mai mare (Edling și Eklöf, 1961; Korelitz, 1964; Michener și colab. 1961). Din 401 rectocolitici urmăriți de Michener și colab. (1961), la care boala a început în copilărie, 46 (11,5%) bolnavi au făcut ulterior cancer de colon. Korelitz (1964), cercetînd o serie de rectocolitici la care boala începuse în copilărie, semnalează apariția cancerului după 15 ani de evoluție la 5% din bolnavi, și după 25 de ani la 10% din cazuri. Frecvența crescută a cancerizării la tineri ar putea fi explicată în mare măsură și

Scanned with OKEN Scanner

de predominanţa rectocolitelor extinse la bolnavi sub vîrsta de 20 de ani (Goligher şi colab., 1968). În această din urmă circumstanţă, se cumulează doi factori de risc.

Severitatea primului puseu de rectocolită hemoragică constituie un alt element de risc demonstrat în mod elocvent de Edwards şi Truelove (1964 b). Aceşti autori au găsit că procentul cancerului de colon la bolnavii cu un început brusc al bolii şi evoluţie severă a primului puseu, este de 4,3 faţă de 0 în cazul puseelor uşoare.

Rectocolitele cronice continue sînt mai susceptibile să dezvolte cancer de colon comparativ cu tipul de evoluţie cronic intermitent. Cancerizarea are loc într-un procent de 12,5% pentru prima categorie de rectocolite şi în numai 3,0% din cazuri în cea de a doua (Edwards şi Truelove, 1964 b).

Una dintre problemele mult controversate în rectocolita hemoragică este relaţia pseudopolipoză-cancer (Goligher şi colab., 1968; Jalan şi colab., 1969 a; Stănescu şi Dejica, 1974). Se pune întrebarea dacă polipii inflamatori sînt sau nu o stare precanceroasă, ca şi polipii adenomatoşi. Yeomans (cit. de Diaz şi colab., 1965) a lansat în urmă cu 50 de ani conceptul de stare precanceroasă a polipilor pseudoadenomatoşi, idee preluată ulterior de alţi autori (Dawson şi Pryse-Davies, 1959; Goldgraber, 1965; Shands şi colab., 1952). Majoritatea cercetătorilor resping, însă, teoria cancerizării pseudopolipilor (Bargen şi Gage, 1960; Edwards şi Truelove, 1964 b; Fennessy şi colab., 1968; Kanin, 1965 a; Morson, 1966; Rosenqvist şi colab., 1959; Svartz şi Gillnäs, 1958; Warren şi Sommers, 1954). Edwards şi Truelove (1964 b), urmărind pe o perioadă îndelungată 624 de bolnavi ca rectocolită hemoragică, n-au observat degenerarea malignă a mucoasei colice cu pseudopolipoză decît într-un singur caz. Fennessy şi colab. (1968) semnalează pseudopolipoză în antecedentele a numai doi din 12 rectocolitici cu cancere multiple ale colonului. Kanin (1965 a) nu a observat nici o relaţie între pseudopolipoză şi cancer. Morson şi Pang (1966, 1967) au dovedit că modificările precanceroase apar de obicei pe o mucoasă plată, atrofică, incidenţa atrofiilor la nivelul învelişului epitelial al pseudopolipilor fiind scăzută. Goldgraber (1965) discutînd semnificaţia pseudopolipilor în rectocolita hemoragică emite ideea că degenerarea malignă a acestora poate apărea numai în cazul în care adăpostesc focare displazice sau adenomatoase, eventualitate lipsită de frecvenţă semnificativă. Aspectele histogenezei cancerului intestinal în rectocolita hemoragică au fost comentate în capitolul 1.

Observaţiile noastre (Fodor şi colab., 1960; Stănescu şi colab., 1968; Stănescu şi Dejica, 1973, 1974) au condus la concluzii discordante faţă de datele prezentate pînă acum. Astfel, între 1950—1959, din 57 rectocolitici internaţi în Clinica a III-a medicală din Cluj, la nici unul nu am diagnosticat cancer de colon. Între 1960—1965, din 33 bolnavi urmăriţi de noi numai unu a făcut o tumoră malignă de colon după 8 ani de evoluţie a rectocolitei. În schimb, între 1966—1972, la nici unul dintre cei 78 de rectocolitici controlaţi de noi în mod repetat nu am găsit cancer de colon. De asemenea nu a apărut cancer la nici unul din 32 de rectocolitici cu pseudopolipoză pe care i-am urmărit peste 10 ani.

Există cîteva explicaţii ale incidenţei scăzute cu care a fost găsit cancerul de colon la bolnavii cu rectocolită hemoragică urmăriţi de noi, constatare făcută şi de alţi cercetători din ţara noastră (Andreoiu şi colab., 1965; Popescu şi colab., 1969). În primul rînd, în zona noastră geografică au dominat pînă nu de mult rectocolitele de gravitate medie, iar formele

Scanned with OKEN Scanner

severe nu au supravieţuit de obicei puseelor acute fulminante. În Cehoslovacia, Maratka (1961) a găsit rectocolită în antecedente numai la unul din 114 bolnavi cu cancer de colon. Un factor de risc frecvent amintit în statisticile din Anglia, S.U.A., şi ţările scandinave — începutul bolii în copilărie — este neglijabil în ţara noastră, deoarece rectocolita la copii este extrem de rară comparativ cu zonele geografice amintite (Feldioreanu şi colab., 1966). Avînd în vedere că, pe de o parte, incidenţa rectocolitelor severe, extinse, a crescut în ultimii ani, iar, pe de altă parte, că puseele acute fulminante pot fi adesea stăpînite prin mijloacele terapeutice actuale, se impune întărirea vigilenţei oncologice în anii ce urmează.

Măsurile preventive propuse de diferiţi autori pentru depistarea precoce a malignizării rectocolitelor vechi, extinse, cu evoluţie severă şi care deci cumulează factorii de risc ai cancerizării (Avery Jones şi colab., 1968, Golicher şi colab., 1968) sînt : controlul endoscopic de cel puţin două ori pe an şi biopsie pentru decelarea modificărilor locale suspecte.

COMPLICAŢII GENERALE

Termenul de complicaţie generală va fi utilizat pentru a descrie (Avery Jones şi colab., 1968) : manifestările extracolice apărute ca urmare a leziunilor colonului, manifestările extracolice specifice rectocolitei hemoragice, precum şi unele boli care se întîlnesc mai frecvent la rectocolitici decît la restul populaţiei.

În cele ce urmează prezentăm complicaţiile generale mai importante prin frecvenţa şi prin implicaţiile lor clinico-terapeutice.

Manifestările articulare constituie cea mai frecventă complicaţie extraintestinală în rectocolita hemoragică (Wilske şi Decker, 1965). Bazat pe criteriile enunţate de Asociaţia americană de reumatism, Fernandez-Herlichy (1959) a grupat în cinci categorii manifestările articulate observate la 555 de bolnavi cu rectocolită hemoragică : artrita periferică de tip reumatoid, spondilita, eritemul nodos, atralgiile nesistematizate şi, în fine „artrita acută toxică". Potrivit observaţiilor făcute de acest autor, cît şi de Nugent şi Rudolph (1966), incidenţa globală a acestor complicaţii este cuprinsă între 17—20% (Fernandez-Herlihy, 1959; Nugent şi Rudolph 1966). Primele două categorii de manifestări sînt considerate ireversibile, iar celelalte reversibile (Paulson, 1969).

„Artrită colitică" (McEwen şi colab., 1962) sau „artrita intestinală" (Bowen şi Kirsner, 1965) sînt denumiri care subliniază că este vorba de o artrită distinctă de aceea reumatoidă clasică. Se mai foloseşte şi termenul de „artrită de însoţire a rectocolitei" (McEwen, 1968). Incidenţa artritei la bolnavii cu rectocolită hemoragică înregistrează valori variind între 5,6 şi 22% (Edward şi Truelove, 1964 a; Maratka, 1961; Watkinson, 1968; Wright şi Watkinson, 1966). Este mult mai frecventă în rectocolitele cu evoluţie îndelungată, în formele cronice continue, cu leziuni extinse, precum şi în cazurile în care boala se însoţeşte de alte complicaţii generale sau locale. Acest tip de artrită se manifestă de obicei ca o sinovită acută recurentă, mai frecvent monoarticulară, asimetrică, debutînd mai ales la nivelul genunchilor şi gleznelor. Exacerbările artritei coincid cu puseele de activitate rectocolitică. Factorul reumatoid este absent.

Comparativ cu artrita, spondilita este mai rar întîlnită în rectocolită, dar este de 20 de ori mai frecventă la bolnavii rectocolitici decît

Scanned with OKEN Scanner

la restul populaţiei (Acheson, 1960). Incidenţa acestei localizări variază între 1,8 şi 5%, evaluarea efectuată pe baza elementelor clinice (Edwards şi Truelove, 1964 a; Fernandez-Herlihy, 1959; Wright şi Watkinson, 1966). Criteriul radiologic pentru evidenţierea artritei sacroiliace ridică incidenţa spondilitei la 18% (Wright şi Watkinson, 1966). Această manifestară articulară a rectocolitei este egal repartizată la cele două sexe — spre deosebire de spondilita anchilopoetică care predomină la bărbaţi. Se descriu două entităţi clinice (Avery Jones şi colab., 1968): spondilită cu coafectare spinală evidentă, mai des întîlnită la bărbaţi, şi artrita sacroiliacă fără interesare vertebrală, mai frecventă la femei. Simptomele articulare preced, urmează sau se dezvoltă simultan cu cele ale rectocolitei. Spre deosebire de artrită, spondilita nu este dependentă de durata, extinderea sau severitatea rectocolitei hemoragice şi tinde să progreseze în continuare după colectomie (Fernandez-Herlihy, 1959; McEwen şi colab., 1962).

Eritemul nodos se prezintă sub formă de noduli cutanaţi roşietici, dureroşi, prezenţi de obicei la extremităţile inferioare, întotdeauna însoţiţi de artralgii, cu sau fără tumefieri articulare. Se întîlneşte la 2,2—2,8% din rectocolitici (Edwards şi Truelove, 1964 a; Fernandez-Herlichy, 1959). Artralgiile neînsoţite de tumefiere, precum şi „artrita acută toxică" au fost găsite la 4,2% respectiv 1,8% din rectocolite (Fernandez-Herlichy, 1959).

Manifestările oculare (uveita, irita şi episclerita) apar la 1—11,8% din rectocolitele hemoragice (Billson şi colab., 1967; Edwards şi Truelove, 1964 a; Roth, 1964; Wright şi colab., 1965). Uveita este frecvent însoţită de artrită sacroiliacă, asociere mai frecvent întîlnită la femeile la care rectocolita evoluează de multă vreme (Wright şi colab., 1965). Leziunile oculare sînt apanajul puseelor severe de rectocolită extinsă cu evoluţie îndelungată (Billson şi colab., 1967).

Manifestările cutanate şi mucoase sînt frecvent observate în rectocolită, incidenţele înregistrate variind între 5—6,2% (Garrett şi colab. 1967; Lindberg, 1968; Watkinson, 1968). Cel mai des întîlnite sînt eritemul nodos şi pyoderma gangrenosum, primul fiind de obicei asociat manifestărilor articulare. Pyoderma gangrenosum se întîlneşte la 0,6—2,8% din rectocolitici, fiind specifică acestei boli (Edwards şi Truelove, 1964 a; Johnson şi Wilson, 1969). Este observată în puseele severe şi se remite — de cele mai multe ori — concomitent cu manifestările colitice. Mai frecvent apare la faţă şi la membrele inferioare. Alte erupţii cutanate, cu deosebire leziuni papulonecrotice, plăci ulceroase sau eritematoulceroase şi eritem multiform sînt întîlnite la 15,9% din bolnavi.

Stomatita aftoasă este cea mai frecventă manifestare la nivelul mucoaselor. Samitz şi Greenverg (cit. de Goligher şi colab., 1968) raportează existenţa aftelor sau a altor leziuni bucale la 28 din 189 de bolnavi (15%). Edwards şi Truelove, (1964 a) au întîlnit stomatită aftoasă ulcerativă la 51 din 624 de rectocolitici (8,2%), de cele mai multe ori în timpul puseelor acute severe. Fiind foarte dureroase, aceste afte bucale creează dificultăţi mari în alimentaţia bolnavilor. La multe cazuri, se asociază cu moniliaza. Leziunile bucale cedează de obicei odată cu liniştirea puseului, dar sînt adesea recidivante. La unii bolnavi, s-a observat că manifestările cutanate şi mucoase preced cu săptămîni sau luni începutul bolii sau declanşarea

Scanned with OKEN Scanner

recăderilor (Fernandez-Herlihy, 1959; Haim şi colab., 1971; Rook şi colab., 1968).

Manifestările hepatice în rectocolită sînt cunoscute de peste un secol, dar numai în ultima decadă s-au adus precizări asupra aspectelor morfoclinice (Eade şi Cooke, 1973). Frecvenţa leziunilor hepatice în rectocolita hemoragică, forma de hepatopatie care ar putea avea un factor comun cu boala intestinală, manifestările hepatice care sînt secundare rectocolitei, precum şi acelea care apar ca urmare a acţiunii unor substanţe medicamentoase reprezintă tot atîtea probleme incomplet clarificate pînă în prezent. Hepatopatiile cronice, inclusiv ciroza, apar la 1,5% din rectocoliticii luaţi în ansamblu (De Dombal şi colab., 1966c; Edwards şi Truelove, 1964a; Mistlis, 1965; Roth, 1964). Manifestările hepative sînt mai frecvente şi mai severe la copii şi adolescenţi, (Devroede şi colab., 1971; Toghill şi colab., 1974).

În formele severe de rectocolită, hepatopatia este întîlnită la 10% din bolnavi (Bockus şi colab., 1956). Trebuie însă menţionat că statistica acestor autori include doar cazurile de steatoză şi ciroză verificate histologic, precum şi acelea, în care clearence-ul hepatic, determinat cu BSP, este de minimum 25%. Folosind numai criteriul bioptic, din 138 de bolnavi operaţi pentru forme severe de rectocolită, Eade (1970) a evidenţiat la 70% dintre aceştia modificări histologice de tip inflamator şi la 50% dintre ei modificări de tip steatozic. Unii autori au găsit anomalii histologice hepatice la majoritatea bolnavilor cu rectocolită hemoragică severă (Nedbal şi colab., 1968; Perrett şi colab., 1971). Gradul leziunilor hepatice se corelează de cele mai multe ori cu extinderea rectocolitei. Raportate la vechimea bolii, manifestările hepatice se dezvoltă aproximativ după 10 ani de evoluţie (Holdsworth şi colab., 1965; Mistilis, 1965). În unele cazuri leziunile hepatice sînt reversibile după colectomie (Brooke şi colab., 1961; De Dombal şi colab., 1966; Eade, 1970; Nedball şi colab., 1968).

Determinarea cointeresării ficatului în rectocolita hemoragică are importanţă prognostică. Astfel, în prezenţa alterării hepatice, rectocolita are, de cele mai multe ori, o evoluţie nefavorabilă. Din 16 rectocolitici cu hepatopatie asociată, urmăriţi de Edwards şi Truelove (1964a), 11 au sucombat chiar după colectomie datorită agravării suferinţei ficatului. Pentru evidenţierea afectării ficatului, în cazul hepatopatiilor clinic mute, cele mai sensibile teste de laborator s-au dovedit a fi dozarea fosfatazei alcaline şi proba de epurare plasmatică cu BSP (De Dombal şi colab., 1965; Mistilis şi colab., 1965; Nedbal şi colab., 1968).

Mecanismul apariţiei alterărilor hepatice la bolnavii cu rectocolită hemoragică nu este încă suficient cunoscut. Se presupune că agresiunea este realizată de germeni şi substanţe toxice care ajung la ficat prin vena portă (Perrett şi colab., 1971). Cu ocazia colectomiei, la 24% din rectocoliticii s-au găsit hemoculturi pozitive în sîngele portal (Eade şi Brooke, 1969).

Alte complicaţii generale. T r o m b o f l e b i t a membrelor inferioare se întîlneşte la 6,4% din rectocoliticii, mai ales în puseul acut (Edwards şi Truelove, 1964a). Embolia pulmonară este mai rară, precedată de tromboza venelor membrelor inferioare la jumătate din bolnavii aflaţi în fază de activitate a bolii, de obicei în puseele severe. M a n i f e s t ă r i l e r e n a l e, atunci cînd există, sînt moderate, avînd foarte rar expresie clinică, deşi histopatologic se găsesc leziuni de glomerulită la numeroşi rectocoliticii (Roth, 1964).

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL RECTOCOLITEI HEMORAGICE

De obicei, diagnosticul rectocolitei hemoragice se pune ușor, bolnavul prezentîndu-se la medic pentru simptoame care atrag atenția—mai frecvent, pentru diaree sanguinolentă (Goligher și colab., 1968). Deși, de cele mai multe ori examenul endoscopic și radiologic aduce elementele de certitudine ale diagnosticului, există situații în care se impune excluderea unor boli care evoluează și ele cu rectoragie și diaree.

Dizenteria bacilară și amoebiană au de obicei un început acut, febril. Diagnosticul de certitudine se face prin evidențierea Shigellelor sau Entamoebei histolitice în scaun. Izolarea Shigellelor din exudatul sanguinolent sau din scaunul recent eliminat este obligatorie pentru diagnosticul dizenteriei bacilare. Mai multe culturi negative exclud cu desăvîrșire dizenteria. Din acest considerent este bine ca tratamentul antibiotic sau cu sulfamide să fie precedat de cercetări bacteriologice. Pentru E. histolitica, frotiul direct cu colorare consecutivă stabilește etiologia bolii mai rapid și mai bine decît reacția de fixare a complementului sau pasajului pe medii de cultură (Morgan, 1965).

Hemoroizii se diferențiază greu din punct de vedere clinic de formele terminale ale rectocolitei hemoragice. Tușeul rectal și mai ales rectoscopia lămurește cu ușurință cauza rectoragiei. Clinic, unele indicații pot fi date de frecvența crescută a constipației în boala hemoroidală și a diareei în rectocolita hemoragică. Unele dificultăți de diagnostic apar atunci cînd rectita sau rectosigmoidita se asociază cu hemoroizi interni.

Fisurile anale implică aceleași elemente de diagnostic ca hemoroizii, diferențierea fiind posibilă prin examenul endoscopic.

Cancerul colonului și rectului trebuie neapărat avute în vedere la diagnosticul diferențial al rectocolitei hemoragice, dată fiind frecvența relativ mare a acestei neoplazii. Cancerul de colon sau de rect sînt adesea diagnosticate drept rectocolită hemoragică, după cum sînt și situații inverse. Relația între vîrstă și rectocolita hemoragică sau cancer este un punct de plecare eronat, întrucît cancerul intestinal la tineri nu este o raritate, iar rectocolita poate începe și la vîrste mai înaintate. Singurul criteriu de diagnostic diferențial sînt examenele endoscopic, radiologic și bioptic. Deoarece multe cancere ale intestinului terminal se pot diagnostica prin tușeu rectal, această explorare nu trebuie omisă la nici un bolnav care prezintă produse patologice în scaun sau proctalgie. La un bolnav cu cancer intestinal mai sus situat și care evoluează cu hemoragie, se poate observa după îndepărtarea produselor patologice printr-o pregătire adecvată că mucoasa are desenul vascular păstrat și nu sîngerează la atingere cu rectoscopul. Aceste date sînt valabile și pentru rectita sau rectosigmoidita paraneoplazică. Aspectul endoscopic normal la nivelul mucoasei rectale exclude de obicei rectocolita hemoragică.

Boala Crohn a colonului are multe asemănări cu rectocolita hemoragică. În tabelul nr. 21 sînt prezentate aspectele clinice, endoscopice, radiologice și morfopatologice, cu ajutorul cărora se poate face diferențierea

Scanned with OKEN Scanner

acestor două boli (Farmer, 1969 ; Goligher şi colab., 1968 ; Paulson, 1969). La datele menţionate în tabel putem adăuga rezultatul biopsiei mucoasei rectale, pe baza căruia un morfopatolog cu experienţă poate de cele mai

Tabelul nr. 21

Diagnosticul diferenţial între rectocolita hemoragică şi colita Crohn (după Farmer, 1969; Goligher şi colab., 1968; Paulson 1969)

Simptomatologie	Rectocolita hemoragică	Colita Crohn
A. *Clinic*		
Diareea	obişnuită	Adesea, dar mai puţin pronunţată
Rectoragie	obişnuită	rară
Formaţiune tumorală palpabilă	rară	obişnuită
Fistule şi abcese perianale	rare	obişnuite
Efectul glucocorticoizilor	bun	slab
Recidivă după colectomie	nu	50%
B. *Endoscopic* :		
Proctită difuză	rară	frecventă
Rect normal	rar	frecvent
Singerare la atingere	obişnuită	rară
C. *Radiologic* :		
Modificări difuze	obişnuite	rare
Spiculi	absenţi	prezenţi
Stricturi şi fistule	rare	frecvente
Ulceraţii longitudinale şi fisuri	absente	prezente
D. *Morfopatologic* :		
Localizarea inflamaţiei	mucoasă	transmural
Ulceraţia mucoasei	difuză	segmentară
Granuloame	nu	frecvente
Fisuri	nu	frecvente
Fibroză	submucoasă	transmurală
Serozită	absentă	prezentă întotdeauna
Adenopatie mezenterică	neobişnuită	idem
Stricturi	rare	frecvente
Fistule interne	rare	frecvente
Scurtarea colonului	frecventă	rară
Pseudopolipoză	frecventă	rară
Abcese criptice	frecvente	ocazional

multe ori să tranşeze diagnosticul. Totuşi, la 10% din bolnavi, aspectele clinice, endoscopice, radiologice sau bioptice nu pot deosebi rectocolita hemoragică de colita granulomatoasă. În aceste cazuri certitudinea o aduce numai intervenţia chirurgicală şi examinarea piesei intestinale rezecate.

Bargen (1966) aprecia că diferenţierea rectocolitei hemoragice de boala Crohn nu are prea mare importanţă practică. Cu toate acestea, conduita terapeutică diferită şi prognosticul postoperator oarecum mai favorabil al rectocolitei hemoragice îi îndreptăţeşte pe cei mai mulţi practicieni să pună un accent deosebit pe diferenţierea dintre aceste două entităţi morbide, chiar dacă aceasta se face numai pe masa de operaţie.

Scanned with OKEN Scanner

Colita ischemică evoluează, ca și rectocolita hemoragică, cu scaune sanguinolente, cu sau fără diaree. Durerea abdominală instalată bruse domină tabloul clinic (Marston și colab., 1966). Suferința intestinală este consecutivă tulburărilor circulatorii—dezvoltate de obicei pe fond aterosclerotic — la nivelul vaselor mezenterice sau colice. Boala apare cu precădere după 50 de ani, leziunile sînt de obicei segmentare, fiind localizate mai ales la nivelul flexurii splenice, uneori a sigmei, și cruțînd întotdeauna rectul. Biopsia, atunci cînd leziunea poate fi abordată endoscopic, aduce date importante pentru stabilirea diagnosticului. Aspectul radiologic se caracterizează prin prezența unor neregularități marginale semilunare, limitate de obicei la colonul stîng.

Polipoza intestinală evidențiată endoscopic și radiologic creează uneori confuzii de încadrare nosologică. Pseudopolipii din rectocolita hemoragică pot fi uneori considerați ca polipoză familială (Marshak și colab., 1963a). Diagnosticul diferențial al rectocolitei hemoragice cu reacția polipoidă și polipoza colică familială este de obicei ușor de făcut (Roth, 1964). Predominanța polipozei congenitale la copii și prezența acesteia la cel puțin un membru de familie pot constitui importante elemente de orientare diagnostică. În majoritatea cazurilor de rectocolită hemoragică cu pseudopolipi există semne endoscopice și radiologice ale procesului inflamator. Clisma baritată poate evidenția absența sau neregularitatea haustrelor, îngustarea lumenului, scurtarea colonului și eventual ulcerațiile mucoasei. Biopsia demonstrează caracterul inflamator sau adenomatos al polipilor, însă examenul morfologic nu poate preciza diagnosticul decît în contextul celorlalte examinări.

Colonul iritabil (colita mucoasă) se poate prezenta sub forma colonului spastic, în care manifestările principale sînt durerile abdominale colicative, cu localizare difuză, uneori însoțite de tulburări de tranzit sub forma diareelor mucoase (Chaudhary și Truelove, 1962). Endoscopic lipsesc semnele obișnuite din rectocolita hemoragică (absența desenului vascular și prezența sîngerării de contact), iar clisma baritată evidențiază haustre proeminente și foarte numeroase. Îngustarea lumenului colonului și lipsa segmentară a umplerii cu substanță de contrast sînt frecvente și nu se corelează cu alte modificări radiologice, ceea ce poate sugera rectocolita hemoragică sau colita Crohn.

Enterocolitele cronice, prin diareea îndelungată cu care evoluează, se aseamănă cu unele forme de rectocolită cronică continuă care nu se însoțesc de sîngerare. Scaunele conțin mucus, dar niciodată sînge, sînt voluminoase, spumoase, deschise la culoare, rău mirositoare. Examenul microscopic al materiilor fecale evidențiază exces de grăsimi neutre sau acizi grași, fibre musculare parțial digerate și celuloză digestibilă. Componenta enterală a diareei se trădează prin steatoree și creatoree, elemente extrem de rar întîlnite în rectocolita hemoragică. Examenele endoscopic și radiologic oferă elemente de diferențiere convingătoare : în rectocolita hemoragică, chiar în lipsa sîngerării, mucoasa intestinală este aproape constant modificată, iar irigoscopic apar alterările conturului colonului. Enterocolita mucomembranoasă evoluează adesea cu rectoragii. Condițiile de apariție ale acesteia pot fi însă destul de ușor depistate (tumori maligne obstructive, uremie, infecție stafilococică, tratament cu corticoizi și antibiotice).

Colita necrotică se realizează prin strangularea intestinului într-un sac herniar, incarcerarea colonului, tromboza vaselor mezenterice, infecție

Scanned with OKEN Scanner

cu Clostridium Welchii sau neoplasm de colon care obstruează lumenul. Boala începe brusc, se agravează rapid, bolnavul intră în stare toxemică, hiperpirexie şi colaps (Paulson, 1969).

Tuberculoza intestinală mai rară astăzi, se localizează preponderent în aria ileocecală. Examenele endoscopic şi radiologic şi eventuale alte localizări tuberculoase, de obicei pulmonare, elucidează diagnosticul.

EVOLUŢIA ŞI PROGNOSTICUL RECTOCOLITEI HEMORAGICE

Datele înregistrate de diferiţi autori în ultimii ani nu se suprapun peste acelea obţinute cu ani în urmă privind evoluţia, de multe ori imprevizibilă, a acestei maladii : pot interveni remisiuni îndelungate, de ani de zile, iar alteori apar pusee repetate, la intervale scurte. Aceste elemente contradictorii, urmare a posibilităţilor terapeutice actuale, fac ca statisticile prezentate să aibă doar o valoare orientativă pentru aprecierea evoluţiei şi a prognosticului.

Durata puseelor acute de rectocolită, frecvenţa lor, precum şi intervalul remisiunilor nu pot fi anticipate. Edwards şi Truelove (1963a) urmărind timp îndelungat un lot de 624 bolnavi au reuşit să tragă cîteva concluzii privind frecvenţa recidivelor în rectocolită : la 4 din 5 rectocolitici, prima recădere apare în primul an de la puseul iniţial ; după cinci ani, 7 din 8 bolnavi fac una sau mai multe recăderi ; după 15 ani doar 4% din pacienţi nu fac al doilea puseu.

Se cunosc unii factori care imprimă o anumită particularitate evoluţiei bolii, cum sînt : caracteristicile primului puseu şi varianta clinică a bolii ; extinderea leziunilor ; vechimea bolii ; vîrsta bolnavului şi prezenţa complicaţiilor (Goligher şi colab., 1968 ; Roth, 1964). Între aceşti factori există o strînsă corelaţie, ceea ce face dificilă comentarea unuia fără a ţine seama de ceilalţi.

Caracteristicile primului puseu şi varianta clinicoevolutivă a bolii constituie elemente de orientare pentru aprecierea prognosticului imediat şi chiar îndepărtat. Perioada cea mai critică, de care depinde în mare măsură evoluţia ulterioară a rectocolitei este primul an de boală. Este decisiv îndeosebi modul de apariţie şi desfăşurare a puseului iniţial (Demling şi colab., 1969 ; Edwards şi Truelove, 1963a, 1963b ; Nefzger şi Acheson, 1963). Dacă simptoamele iniţiale sînt minore, fie că boala evoluează în mod cronic, subacut, fie că manifestările clinice retrocedează complet. Dacă debutul bolii este fulminant, mortalitatea poate fi ridicată, mulţi bolnavi fiind supuşi colectomiei de urgenţă. În ultimii ani formele severe au o evoluţie mai bună ; se observă remisiuni parţiale sau chiar complete ale puseelor fulminante. Din 204 bolnavi urmăriţi la Colitis Clinic din Leeds (Anglia) (Watts şi colab., 1966a, 1966b), 70% au intrat în remisiune după primul puseu, la 11,3% a fost necesară colectomia ca urmare a ineficienţei tratamentului medicamentos, iar 3,4% au decedat. Edwards

Scanned with OKEN Scanner

și Truelove (1963a, 1963b), tot în Anglia, efectuînd cercetări cu cîțiva ani mai înainte, înregistrează o letalitate de 10% la primul puseu.

Evoluția puseelor acute de rectocolită hemoragică depinde de severitatea lor, de extinderea leziunilor și de vîrsta bolnavului. În statistica clinicii din Leeds, de exemplu, bolnavii care prezentaseră un puseu inițial ușor au intrat în remisiune în proporție de 90%, față de numai 50% din bolnavii cu puseu sever.

În urmă cu 10 ani, mortalitatea generată de puseele acute severe era cuprinsă între 10% și 26,8% (Edwards și Truelove, 1963a; Watts și colab., 1966a). Nu s-a ajuns la o acceptare unanimă a noțiunii de „etapă chirurgicală" în tratamentul rectocolitei hemoragice. Momentul indicației operatorii este înțeles și aplicat în mod diferit, ceea ce explică procentele foarte variabile ale mortalității în puseele acute severe. Urgentarea indicației chirurgicale în puseele care nu răspund la tratamentul medicamentos a făcut să scadă mult frecvența deceselor în rectocolita hemoragică. Colectomia rapidă în puseele fulminante a redus mortalitatea de la 61% la 9% (Gallagher și colab., 1962). Aceeași orientare privitor la intervenția chirurgicală explică reducerea mortalității generale de la 10%, între 1952 și 1963, la 1,3%, între 1964 și 1966, și a mortalității postoperatorii de la 20% la 2,2% (Goligher, 1967).

Deși dispunem de cîteva elemente pentru estimarea prognosticului imediat al rectocolitei la primul puseu, evoluția în continuare a bolii este mult mai greu de prevăzut. Cercetări prospective efectuate prin examinări periodice clinice, endoscopice și bioptice la un număr mare de rectocolitici au relevat date contradictorii privind posibilitatea aprecierii prognosticului îndepărtat al bolii pe baza severității și evoluției primului puseu. S-a constatat astfel, că bolnavii care fac o formă severă cu leziuni inflamatorii extinse, chiar de la puseul inițial, tind să evolueze ulterior nefavorabil, după cum s-a observat și situația inversă în care cea mai mare incidență a puseelor severe a fost întîlnită la bolnavii care la primul puseu au prezentat manifestări exclusiv rectale.

Aspectul clinic al rectocolitei hemoragice poate constitui un criteriu de apreciere al prognosticului imediat și îndepărtat al bolii. S-a observat astfel că rectocolitele fulminante au în general un prognostic infaust, iar rectocolitele cronice un potențial mai mare de transformare malignă. Există posibilitatea unor variate transformări ale tipurilor clinicoevolutive ale bolii sub influența tratamentului sau independent de acesta (Flood, 1956). Rectocolitele care evoluează în puseuri și remisiuni succesive pot prezenta aspecte variate privind severitatea recăderilor și durata perioadei de acalmie. De obicei, puseele mai ușoare au o evoluție mai scurtă și sînt urmate de remisiuni durabile, ceea ce face ca tratamentul să poată fi aplicat deseori ambulator. Sînt unii rectocolitici, care, după ani de evoluție cu recăderi și remisiuni, intră într-un puseu persistent de peste 6 luni, situație în care boala ia un aspect de tip cronic continuu. Dacă puseul are alură fulminantă, prognosticul va fi dictat de situația critică momentană, indiferent de evoluția anterioară a bolii. Prima eventualitate — transformarea evoluției cronice recurente într-o evoluție cronică continuă—a fost observată la 13% din rectocolitici de Wattson și colab. (1966c), iar puseele fulminante au fost întîlnite la 21% din bolnavii cu aspect clinicoevolutiv cronic recurent (Roth, 1964).

Tipul cronic continuu poate să fie întrerupt la un moment dat de pusee acute, chiar fulminante, după care să evolueze cu alternanță de

Scanned with OKEN Scanner

remisiuni şi recăderi. Aspectul benign al acestei variante de rectocolită rezidă în posibilitatea stăpînirii bolii prin tratament medicamentos la 40% din bolnavi, adesea în condiţii ambulatorii.

Extinderea leziunilor inflamatorii ale colonului reprezintă un alt criteriu de apreciere al prognosticului rectocolitei hemoragice. Rectocolita totală sau pancolita constituie o formă severă de boală. La un spital din Erlangen, 41% din decesele înregistrate între 1950 şi 1967 au fost reprezentate de rectocolite cu extindere totală (Demling şi colab., 1969).

Deoarece extinderea bolii se corelează cu severitatea puseului, riscul rectocolitelor totale sau subtotale augmentează. Bolnavii cu leziuni clinice extinse sînt de cinci ori mai susceptibili să facă pusee acute severe decît cei cu forme terminale (Goligher şi colab., 1968). O statistică mai veche efectuată în S.U.A. (Nefzger şi Acheson, 1963) a arătat că după 17 ani de evoluţie a pancolitelor, 50% din bolnavi au sucombat, comparativ cu 17,5% decese înregistrate la bolnavii cu rectocolită subtotală şi 5,7% la cei cu rectosigmoidită. Concluzii asemănătoare au fost furnizate şi de cercetările prospective efectuate în Anglia pe două grupuri mari de rectocolitici (Banks şi colab., 1957; Watts şi colab., 1966a).

În ultimul deceniu, orientarea spre chirurgie a tratamentului rectocolitelor extinse este tot mai frecventă (Goligher, 1967). Dacă în urmă cu 14 ani indicaţia de colectomie se făcea abia la 25% din rectocolitele totale (Dowing şi Ferguson, 1964), în prezent se precizează că intervenţia radicală să se efectueze la toţi bolnavii cu pancolită. Colectomia, efectuată la bolnavii care nu au beneficiat de ameliorare prin tratament medicamentos administrat timp de 34 zile, a redus mortalitatea de la 20% la 2% (Goligher şi colab., 1968). Momentul operator este impus de gravitatea puseului, de apariţia complicaţiilor sau de vechimea bolii. Trecerea anilor adaugă riscul suplimentar al cancerizării.

Prognosticul rectocolitelor care interesează exclusiv porţiunea terminală, şi anume al rectitelor hemoragice, este mai favorabil decît acela al formelor extinse (Edwards şi Truelove, 1963a; Farmer şi Brown, 1966; Folley, 1970; Nuget şi colab., 1970; Sparberg şi colab., 1966; Watts şi colab., 1966a): puseele acute sînt mai uşoare, rectoragia moderată, remisiunile se instalează mai rapid, răspunsul terapeutic este mai prompt, complicaţiile sînt mai rare (chiar după evoluţie îndelungată). Aprecierea evoluţiei rectocolitei hemoragice pe baza extinderii iniţiale a leziunilor este însă destul de aproximativă, cînd ne aflăm în faţa unui bolnav cu leziuni limitate. Din 50 de bolnavi cu localizare exclusiv rectală la primul puseu, şapte au dezvoltat ulterior pancolită, iar 11 rectocolită subtotală (Watts şi colab., 1966a). Statistici mari efectuate în diferite clinici au confirmat această observaţie (Farmer şi Brown, 1966, 1967).

Vechimea bolii constituie de asemenea un indiciu de apreciere al prognosticului rectocolitei. Aminteam mai înainte că evoluţia rectocolitei hemoragice este hotărîtă în cea mai mare parte de primul an de boală. De aceea, deşi aparent paradoxal, mortalitatea se reduce odată cu trecerea anilor (Roth, 1964). Prognosticul puseului acut se stabileşte în mod diferit după cum bolnavul se află în primul an de boală sau are o rectocolită mai veche. Dacă mortalitatea în rectocolită este invers proporţională cu vechimea bolii, nu acelaşi lucru se întîmplă cu complicaţiile bolii care sînt frecvente în caz de evoluţie îndelungată.

Vîrsta bolnavului. Rectocolita hemoragică evoluează mult mai sever la bolnavii sub 20 de ani şi la cei trecuţi de 60 (Watts şi colab., 1966b).

Scanned with OKEN Scanner

Demling şi colab. (1969) au constatat că 17 din 48 decese au fost înregistrate la rectocolitici trecuţi de 60 de ani. Prognosticul îndepărtat al bolii este nefavorabil la persoanele tinere datorită susceptibilităţii crescute a acestor bolnavi de a dezvolta cancer de colon după 10—15 ani de evoluţie a rectocolitei.

La vîrstnici boala îmbracă un aspect sever, cu pusee trenante, chiar şi în formele mai puţin extinse (Goligher şi colab., 1968). Severitatea bolii la tineri şi vîrstnici este reflectată de statistica lui Banks şi colab. (1957) întocmită în 1955 : 28,5% din bolnavii sub 21 de ani au fost operaţi ca urmare a ineficienţei tratamentului medicamentos, procentul deceselor fiind de 17,2. Peste vîrsta de 51 ani acest procent a fost de 41,5%. Implicaţiile de ordin terapeutic ale constatărilor semnalate sînt uşor de dedus : intervenţia chirurgicală va fi indicată cu precădere la copii şi bătrîni şi cu multă prudenţă la bolnavii de vîrstă medie (Ehrenpreis, 1966 ; McEven şi colab., 1962). La noi în ţară boala este foarte rar întîlnită la copii şi vîrstnici şi nu pune încă probleme deosebite de conduită terapeutică (Feldioreanu şi colab., 1966 ; Fodor şi colab., 1960).

În ultimii ani prognosticul rectocolitei hemoragice la vîrstele extreme s-a îmbunătăţit. Există în acest sens un optimism justificat de ameliorarea posibilităţilor şi indicaţiilor terapeutice. Astfel, Mayo Clinic din Rochester (S.U.A.) raportează că cifra mortalităţii infantile în rectocolita hemoragică se ridică la 23,2% între anii 1925 şi 1931, în timp ce între 1944 şi 1953 ea a scăzut la 5,7% (Bargen, 1955). În Anglia, începînd cu 1955 s-a înregistrat o scădere netă a mortalităţii în rectocolita hemoragică, cu toate că incidenţa bolii a crescut de atunci (Evans şi Acheson, 1965, 1971). Explicaţia constă în ameliorarea mijloacelor de tratament, între care se situează în primul rînd intervenţia chirurgicală efectuată în fază terapeutic utilă.

Complicaţiile locale şi generale influenţează nefavorabil evoluţia şi prognosticul rectocolitei hemoragice.

La noi în ţară evoluţia rectocolitei hemoragice s-a modificat în ultimul deceniu. Faţă de evoluţia cronică moderată aproape constant întîlnită în trecut, în anii din urmă se remarcă o incidenţă crescută a formelor severe însoţite de complicaţii. Astfel, frecvenţa dilataţiei acute toxice a colonului este de 7,2%, cifră apropiată de alte statistici efectuate în ţări în care incidenţa rectocolitei este mai ridicată. Ca o consecinţă a acestor complicaţii, creşte şi mortalitatea prin rectocolită hemoragică. În ultimii ani am înregistrat cinci decese (trei după colectomie) spre deosebire de un singur deces în perioada 1955—1965 (Fodor şi colab., 1960 ; Stănescu şi colab., 1968, 1975).

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 4

TRATAMENTUL RECTOCOLITEI HEMORAGICE

Deşi etiologia rectocolitei hemoragice este necunoscută, iar patogeneza încă obscură, bolnavii pot beneficia de un tratament eficient (Roth, 1964); medicul trebuie însă să accepte principiul de bază conform căruia „nu se poate vorbi de vindecarea, ci numai de stăpînirea acestei boli" (Bargen, 1961). Fiind nespecific, tratamentul trebuie să fie comprehensiv, să aibă în vedere multiplele complicaţii şi agravări posibile, precum şi evoluţia clinică variabilă, cu exacerbări şi remisiuni care apar fără o cauză aparentă (Roth, 1964).

Rareori se poate aprecia succesul terapeutic cu o anumită medicaţie. Remisiunile se obţin adeseori prin tatonări, ori asocieri medicamentoase. În consecinţă, medicul neavînd la îndemînă măsuri profilactice şi curative specifice trebuie să apeleze la ştiinţa, priceperea şi experienţa sa clinică (Paulson, 1969).

La baza tratamentului rectocolitei hemoragice se află trei deziderate majore (Goligher şi colab., 1968): scoaterea cît mai rapidă a bolii din puseul de activitate, prevenirea recăderilor şi, în sfîrşit, aprecierea momentului în care este oportună intervenţia chirurgicală. Reversibilitatea modificărilor patologice ale colonului este în general posibilă prin tratament perseverent şi face posibilă reintegrarea în activitate a bolnavilor (Kirsner şi colab., 1951).

În ultimii ani au fost realizate progrese considerabile în terapia rectocolitei hemoragice. Ele au la bază următoarele concluzii mai recente: boala este însoţită de infecţie şi de o stare de hipersensibilitate a mucoasei colonului; rectocolita necomplicată poate fi tratată prin mijloace medicale; unele complicaţii ale bolii impun intervenţia chirurgicală. ACTH-ul, glicocorticoizii, derivatele de sulfasalazină (salazopyrin, azulfidine), medicaţia psihotropă, reechilibrarea hidroelectrolitică, colectomia efectuată la momentul potrivit, iar mai recent imunodepresoarele, au ameliorat mult prognosticul rectocolitei hemoragice.

În toate fazele clinicoevolutive ale rectocolitei hemoragice se instituie o alimentaţie de cruţare a colonului şi repausul, la care se adaugă — cu diferite nuanţări — tratamentul dereglărilor hidroelectrolitice şi nutriţionale, a tulburărilor psihoemoţionale, a inflamaţiei şi infecţiei intestinale. Principiile generale de tratament se aplică la toţi bolnavii. Nu există posibilitatea întocmirii unor scheme standard.

Tratamentul rectocolitei hemoragice urmăreşte combaterea puseului acut, precum şi prevenirea recăderilor şi a complicaţiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL PUSEULUI ACUT

Repausul la pat este o măsură terapeutică inițială obligatorie pentru majoritatea bolnavilor aflați în puseu acut de rectocolită hemoragică și are în vedere trei considerente principale : limitarea la minimum a cheltuielilor energetice, evitarea factorilor psihogeni negativi din mediul ambiant, în care scop este necesară încurajarea permanentă a bolnavului cu privire la posibilitatea vindecării, și, în fine, supravegherea alimentației și a aplicării tratamentului medicamentos. Pentru motivele menționate este necesară spitalizarea bolnavului. Deși există practicieni care sînt de părere că bolnavii cu pusee ușoare pot fi tratați fără întreruperea modului de viață obișnuit, noi considerăm că toți bolnavii în puseu acut, chiar și cei cu manifestări minore, trebuie să beneficieze de repausul la pat sub observație medicală. Avînd în vedere că multe rectocolite severe au un început insidios, cu simptomatologie redusă, se vor urmări temperatura, frecvența emisiilor de scaun, prezența și cantitatea produselor patologice în scaun, durerile abdominale, apetitul, greutatea corporală, anumite intoleranțe alimentare sau medicamentoase, VSH-ul, leucocitoza, hemoglobinemia, electroliții serici etc. De cele mai multe ori aceste elemente oferă date prețioase pentru conducerea tratamentului.

Durata repausului la pat depinde de severitatea puseului acut și de gradul de alterare al stării generale. Dispariția febrei, tendința evidentă spre normalizarea scaunelor, revenirea apetitului și restaurarea stării generale vor permite bolnavului să-și reia în mod gradat activitatea.

Alimentația. Multă vreme s-a exagerat cu restricțiile alimentare în fazele acute ale rectocolitei hemoragice, neținîndu-se seama că, la cei mai mulți bolnavi, deficiențele nutritive se pot instala rapid, datorită febrei și pierderilor proteice masive.

Dezideratul major al unei alimentații adecvate în fazele acute ale rectocolitei hemoragice constă în cruțarea colonului prin reducerea la maximum a stimulilor chimici, termici și fizici. Aceștia pot genera tulburări de motilitate, vascularizație și secreție, provocate fie de alergia la unele alimente, fie de intoleranța la hidrați de carbon (mai ales lactoză) sau gluten, fie prin manifestările de tip „dumping" generate de activitatea osmotică crescută a glucidelor și amidonului la nivelul intestinului subțire, consecința fiind accentuarea diareii (Paulson, 1969). Cruțarea colonului este extrem de importantă, întrucît, chiar dacă nu aduce prin sine vreo ameliorare manifestă, evită, în schimb, agravarea bolii.

În puseul rectocolitic, colonul se află în imposibilitatea de a-și desfășura pe deplin acțiunea de digestie și absorbție a resturilor de glucide, proteine, apă și electroliți. Nu vorbim însă decît de restricții calitative în glucide și proteine, recomandîndu-se evitarea regimurilor rigide, monotone, care pot deveni dezagreabile și care accentuează sau generează inapetența. Se folosește cu succes alimentația bogată în proteine ușor digerabile (100—150 g/zi), săracă în rezidii celulozice și lipsită de lapte, care să asigure un aport de 2500—3000 calorii zilnic (Goligher și colab., 1968 ; Truelove și Reynell, 1965) și chiar mai mult (Bargen, 1961 ; Spencer și colab., 1962).

Din observațiile personale reținem că alimentația de cruțare a colonului trebuie să fie mai strictă timp de 3—5 zile, perioadă în care apar primele semne de ameliorare. Ulterior, regimul alimentar nu trebuie absolutizat, nuanțările fiind necesare, după o anamneză alimentară

atentă. Nu se va omite, cu această ocazie, cercetarea unei legături între puseul actual și un anumit aliment ingerat (deși există și coincidențe în această privință), precum și interogarea bolnavului asupra toleranței sale la unii constituenți ai hranei pe care îi cunoaștem nocivi. Se introduce apoi o alimentație de minimum 2000 calorii cu cel puțin 100 g proteine, zilnic.

Alimentele sărace în rezidii, mai bine tolerate și acceptate de bolnav sînt : supele de carne, carnea de animal tînăr (rasol sau grătar), orezul, pîinea albă, zahărul, ouăle fierte moi, untul. S-a încercat cu rezultate încurajatoare alimentația microcantitativă, similară celei folosite de astronauți, bogată în calorii și săracă în rezidii, și în care predomină, pe lîngă proteine, grăsimile sub formă de mono- și digliceride (Goligher și colab., 1968).

Se afirmă că în nici o altă boală nu este mai bine ilustrată colaborarea dintre medic și dietetician, ca în cazul rectocolitei hemoragice (Bargen, 1961).

În tabelul nr. 22, indicăm cu caracter orientativ alimentele permise și interzise în puseul acut de rectocolită hemoragică.

Tabelul nr. 22

Alimentele permise și interzise în puseul acut de rectocolită hemoragică (Bargen, 1969 Roth, 1964)

Alimente	Permise	Interzise
Băuturi	Ceai călduț, cafea (de preferință decofeinizată)	Lapte, sucuri de fructe, băuturi prea reci, băuturi alcoolice
Pîine	Albă de grîu (niciodată prea proaspătă, deobicei prăjită)	Pîine integrală
Cereale	Decorticate, rafinate, sub formă de fierturi (terci) de orez, fulgi de ovăz	Nedecorticate, mămăligă
Lactate	Brînzeturi (nefermentate)	Lapte, smîntînă, brînzeturi fermentate, iaurt
Grăsimi	Unt, margarină, ulei, frișcă	Grăsimi prăjite
Carne, ouă	Animal tînăr (grătar, rasol), șuncă (neafumată) mușchi țigănesc și mușchi filé (fierte), maioneză	Cu mult țesut conjunctiv, prăjită, afumată
Cartofi	Fierți, copți	Prăjiți
Paste făinoase	Tăiței, macaroane	
Supe, ciorbe	De carne, perișoare	De legume, supe, creme de legume și fructe
Desert, dulciuri	Pișcoturi, turtă dulce, jeleuri, șerbet, creme, budincă, plăcinte, prăjituri de casă, bomboane, miere de albine, sirop	Marmeladă, gem, fructe, nuci, alune, ciocolată
Fructe	Nici una	Toate
Legume	Nici una	Toate
Diverse	Sosuri, mirodenii, oțet (puțin), sare	Condimente, murături, măsline, alune, nuci, usturoi, ceapă, conserve (carne, fructe, legume)

Scanned with OKEN Scanner

Mesele vor fi frecvente, fracţionate. Meniul se îmbogăţeşte treptat pentru stimularea apetitului şi creşterea aportului caloric pînă la 3 000 zilnic. Aportul plastic se sporeşte de asemenea la 150 g proteine/zi. Adausul se va face cu cel mult 1—2 produse alimentare noi pe zi, dar numai în eventualitatea ameliorării evidente a sindromului clinic. Se vor introduce cantităţi mici de legume, la început pasate, suc de legume (roşii) şi legume fierte (exceptînd varză, fasolea, ţelina, guliile), smîntînă, salată verde tăiată fin, cartofi prăjiţi. La sfîrşitul meselor se pot servi compoturi, sucuri şi chiar fructe crude (minus caise, pere, prune, portocale). Fără îndoială că felul în care sînt preparate alimentele constituie un element deosebit de important în realizarea minimului caloric şi a cruţării colonului.

Excluderea cu desăvîrşire a laptelui din alimentaţia bolnavilor în puseu acut este justificată de o serie de observaţii clinice. Bogăţia laptelui în proteine şi grăsimi, care nu lasă rezidii este contracarată de intoleranţa la lactoză frecvent întîlnită la rectocolitici, mai ales la cei care fac puseuri severe. Cercetări efectuate de Truelove (1968) au evidenţiat faptul că un bolnav din cinci cu rectocolită hemoragică beneficiază substanţial de pe urma dietei stricte fără lapte, o serie de argumente dovedind că efectele favorabile obţinute prin îndepărtarea laptelui nu pot fi atribuite exclusiv deficienţei lactazice. Nu rareori am observat că unii bolnavi (în statistica noastră peste 20%) suportă foarte bine cantităţi mici, fracţionate, de lapte fiert. Se poate considera drept exagerare neştiinţifică evitarea totală şi definitivă a laptelui în alimentaţia rectocoliticilor (Avery Jones şi colab., 1968), cu atît mai mult cu cît s-a demonstrat că intoleranţa la lactoză este o manifestare temporară, limitată numai la perioada puseului acut (Cady şi colab., 1967; Pena şi Truelove, 1970). Tatonarea toleranţei la lapte se face la bolnavii care nu se plîng de efectul nefavorabil al acestuia şi nu fac nici o legătură între puseul acut şi ingerarea acestui aliment. La aceşti bolnavi, se efectuează în faza de remisiune testul de încărcare cu lactoză; în cazul în care curba hiperglicemică este normală şi frecvenţa scaunelor nu creşte, se poate începe în ziua următoare administrarea unor cantităţi foarte mici şi repetate de lapte fiert, ajungîndu-se progresiv pînă la 250 ml/zi. Se poate încerca laptele praf fără lactoză (produsul comercial „Lida-Lac") inclus cu succes în alimentaţia bolnavilor care au deficienţă lactazică primară sau secundară (Skálá şi colab., 1971).

Rămîne alergia digestivă la lapte, manifestată la nivelul colonului, în care caz proteinele din lapte ar putea interveni în cercul patogenic de întreţinere a bolii. Pînă în prezent, nu s-au adus date concludente în această problemă.

Reechilibrarea hidroelectrolitică şi nutriţională este necesară atunci cînd pierderile de lichide, proteine şi vitamine consecutive diareilor profuze şi febrei sînt atît de accentuate, încît afectează economia generală a organismului. Dacă pofta de mîncare este păstrată şi toleranţa digestivă bună, se recurge la administrarea orală a alimentelor şi lichidelor bogate în proteine uşor digestibile, vitamine hidro- şi liposolubile, săruri de sodiu, potasiu, calciu, magneziu şi fier. Cînd bolnavul prezintă anorexie, greţuri, vărsături, se începe cu reechilibrarea parenterală.

Paulson (1969) indica o alimentaţie exclusiv parenterală în puseele severe de rectocolită hemoragică, încă cu 30 ani în urmă. Această schemă se mai aplică şi în prezent, de la cîteva zile pînă la o săptămînă (Dudrick şi Ruberg, 1971; Fischer, 1973; Roth, 1964; Truelove, 1974 a). Experienţa noastră clinică ne-a demonstrat cu toate acestea că regimul de „foame orală" este exagerat.

Scanned with OKEN Scanner

Bolile inflamatorii intestinale constituie o indicaţie pentru utilizarea supraalimentaţiei intravenoase (Dudrick şi Ruberg, 1971; Fischer, 1973). Deşi au fost luate măsuri de precauţie din punct de vedere tehnic, iar asepsia a fost strict respectată, au apărut totuşi în cursul perfuziilor serioase complicaţii septice prin contaminarea bacteriană şi cu fungi a soluţiilor în timpul preparării sau administrării acestora (Curry şi Qui, 1971; Deeb şi Natsios, 1971). S-a introdus alimentaţia orală cu aşa-numita „elemental diet" în stări catabolice (Stephens şi Randall, 1969) şi boli inflamatorii intestinale (Voitk şi colab., 1973). Rezultatele obţinute la bolnavi cu rectocolită, care pînă atunci nu toleraseră nici un aliment, sînt încurajatoare. Pe sonda nazogastrică de uz pediatric, se introduce constant, cu ajutorul unei pompe, un preparat („Flexical") compus din hidrolizat de cazeină, aminoacizi sintetici, grăsimi digestibile (20% sub formă de grăsimi cu lanţuri medii de trigliceride), zaharoză, vitamine şi minerale, conţinînd 1 kcal/ml şi 3,5 g azot. Se realizează o cruţare totală a colonului şi chiar a intestinului subţire distal. Această metodă este eficientă însă deocamdată puţin accesibilă în clinică.

Reechilibrarea acido-bazică se va face în funcţie de dezvoltarea acidozei (prin diaree) sau alcalozei (prin vărsături). În primul caz, se folosesc soluţii de glucoză, dextroză, eventual lactat, NaCl şi KCl, care reuşesc să remedieze şi tulburările hidroelectrolitice. În alcaloză, se administrează mai mult clor şi mai puţin sodiu. Prezenţa steatoreii necesită administrarea de calciu. Hidrolizatele de proteine cu adaus polivitaminic reechilibrează balanţa azotată şi suplinesc pierderile vitaminice. Steroizii cu acţiune anabolizantă proteică se folosesc mai ales la bolnavii trataţi cu glucocorticoizi pentru a împiedica dezvoltarea osteoporozei şi a depleţiei de potasiu. În acelaşi timp, anabolizantele proteice stimulează apetitul şi starea psihică a bolnavului (Roth, 1964). Preferăm propionatul de testosteron şi metandrostenolonolul.

Cu efecte adesea extrem de favorabile se pot folosi transfuziile de sînge, care reprezintă unul dintre cele mai preţioase adjuvante terapeutice în rectocolita hemoragică (Bargen, 1969). Principalele indicaţii ale transfuziilor sînt: hemoragii moderate şi severe, anemia secundară acestora, stările toxice şi slăbirea accentuată şi hipoproteinemia, care însoţesc puseele prelungite sau pe cele repetate la intervale scurte (Roth, 1964). În ultima situaţie apare justificată şi administrarea gamaglobulinelor. Restaurarea nivelului hemoglobinic se realizează prin transfuzii mici (300 ml sînge), repetate de cîteva ori la 3—4 zile o dată, şi nu prin transfuzii masive, zilnice (Hawkins, 1966). Se vor administra şi preparate de fier parenteral, în ritm şi doze individualizate.

Psihoterapia. La un bolnav aflat în remisiune, o traumă psihică poate fi răspunzătoare de declanşarea unui puseu acut (Truelove, 1968). Se manifestă totuşi o oarecare rezervă în ce priveşte rolul factorilor psihologici în declanşarea bolii.

Cu mulţi ani în urmă s-a descris o constelaţie oarecum specifică a personalităţii rectocoliticilor; anxioşi, revendicativi, lipsiţi de umor, nejustificat de sensibili, tinzînd să reacţioneze la situaţii stresante printr-un resentiment prelungit şi prin stări melancolice (Feldman şi colab., 1967; Freyberger, 1969; Goligher şi colab., 1968). Unii psihiatri (Grace şi Wolff, 1951; Groen şi Bastians, 1951; Weinstock, 1962), supraapreciind efectele psihoterapiei, susţin că se poate obţine o ameliorare a bolii prin aplicarea prelungită a acestui procedeu terapeutic în puseele de activitate rectocolitică.

Scanned with OKEN Scanner

În schimb, gastroenterologii (Bernier, 1968 a; Watkinson şi De Dombal, 1968), mai sceptici, atrag atenţia asupra unor complicaţii serioase ce pot apărea în timpul psihoterapiei.

După părerea noastră, aceasta nu poate fi considerată ca metodă izolată în îngrijirea bolnavilor cu variate forme de rectocolită hemoragică, dar vom avea întotdeauna grijă a adopta o atitudine afectivă particulară faţă de aceşti bolnavi, încurajîndu-i permanent şi asigurîndu-i de posibilitatea vindecării bolii. Medicul, ca şi restul personalului medical vor fi toleranţi faţă de bolnav şi întotdeauna dispuşi să răspundă la solicitările acestuia. Esenţial în psihoterapie este cîştigarea încrederii bolnavului de către medicul său care, atunci cînd se ocupă personal de îngrijirea pacientului, poate obţine rezultate mai bune, chiar decît medicamentele administrate (Groen şi Birnbaum, 1968).

Tratamentul antiinflamator şi antiinfecţios ocupă locul primordial în rectocolita hemoragică. Deşi nu s-a depistat încă un agent etiologic specific, existenţa la nivelul colonului a procesului inflamator difuz, uneori însoţit de frecvente complicaţii piogene, face necesar un tratament antiinflamator de lungă durată, condus judicios şi individualizat în raport cu variatele stadii evolutive ale bolii (Kirsner, 1959; Roth, 1964). Salazopyrin-ul, ACTH-ul şi glucocorticozii sînt cele mai utilizate medicamente care vizează combaterea procesului inflamator colitic. Tot în acest grup de substanţe cu efect inflamator putem încadra imunodepresoarele (Gedulding, 1971; Huizenga şi colab., 1970; Kirsner, 1970).

Salazopyrin-ul (azulfidine), cu nume generic salazolsulfapiridină, ocupă un loc aparte în terapia rectocolitei, fiind dintre cele mai utilizate medicamente în aproape toate fazele şi variantele evolutive ale bolii. Salazopyrin-ul este o salicilazosulfapiridină, rezultată din combinarea acidului salicilic cu o sulfamidă, sulfapiridina. Introdusă în tratamentul rectocolitei hemoragice pentru prima dată în 1941—1942 de către Nana Svartz (1956, 1968), această substanţă a fost confirmată ulterior ca valoare terapeutică de numeroase cercetări efectuate pe multe grupuri de bolnavi, cu sau fără loturi de control (Bárány, 1969; Bernier, 1968; Demling, 1967; Dick şi colab., 1964; Dissanayake şi Truelove, 1973; Gray, 1973; Lennard-Jones şi colab., 1960; Misiewicz şi colab., 1965; Moertel şi Bargen, 1959; Morrison, 1953; Schultz şi colab., 1973; Truelove şi colab., 1962; Watkinson, 1961; Wittman, 1969; Zetzel, 1964). Unii autori recomandă salazopyrin numai în puseele acute uşoare şi medii (Avery Jones şi colab., 1968; Gray, 1973; Truelove, 1974). Alţi observatori (Goligher şi colab. 1968; Rankin, 1960; Roth, 1964), la care ne asociem şi noi, administrează salazopyrin şi în puseele severe, în funcţie de toleranţa digestivă a bolnavului şi, de obicei, după un tratament de atac cu ACTH şi/sau glucocorticoizi.

În puseele severe, doza zilnică de salazopyrin poate ajunge pînă la 12 g/zi (24 tablete). Se începe cu cel mult 3 g în prima zi, după mesele principale. Doza zilnică necesară se stabileşte prin urmărirea atentă a toleranţei digestive şi a răspunsului terapeutic. Dacă numărul emisiilor de scaun nu se reduce, produsele patologice persistă, dar bolnavul suportă bine tabletele, se creşte treptat cantitatea şi ritmul administrării. Doza iniţială de 6 g/zi, administrată în două prize de cîte 3 g folosită de Dupuy (1972), ni se pare greu de suportat. Noi folosim următoarea schemă (Stănescu şi Dejica, 1977): 3×2 tablete în prima zi, 3×3 în ziua a doua, 4×3 în ziua a treia, 5×3 în ziua a patra, 6×3 în ziua a cincea. Dacă bolnavul pre-

Scanned with OKEN Scanner

zintă greţuri, cefalee, ameţeli, doza se reduce în ziua următoare cel puţin la jumătate şi se revine treptat în 2—3 zile la doza maximă socotită necesară. Dacă efectele secundare sînt prea accentuate, tratamentul se întrerupe pentru cîteva zile, după care se reîncepe cu jumătatea dozei maxime (Roth, 1964). Nu rareori bolnavul aflat în puseu acut sever tolerează la început cu greu acest medicament. Pentru acest considerent, ca şi pentru altele de ordin patogenetic, preferăm în primele zile administrarea parenterală de ACTH şi hidrocortizon, la care adăugăm treptat salazopyrin. Ameliorarea clinică permite reducerea treptată a dozelor. Obişnuim să scădem zilnic doza cu cîte 1 g, pînă ajungem la 3 g/zi, cantitate pe care o menţinem aproximativ 30 zile. Doza cronică de întreţinere o stabilim de obicei la 1,5 g/zi, administrînd-o în mod continuu, timp de 3—6 luni, sau discontinuu, 2—2,5 g/zi, timp de 10 zile pe lună.

La copii, salazopyrin-ul se administrează în cantitate de 100 mg/kg corp/zi, începînd însă cu doze mai mici (50 mg sau chiar 25 mg/kg corp/zi) (Binder şi colab., 1972). Între 5—7 ani se foloseşte cîte 1/2 sau 1 tabletă de 3—6 ori pe zi, iar peste 7 ani, 1—2 tablete de 3—6 ori pe zi.

În puseele de intensitate medie şi uşoară, doza maximă de salazopyrin este de obicei mai redusă, între 3 şi 5 g zilnic. Majoritatea clinicienilor care au utilizat acest medicament au înregistrat rezultate favorabile. Ameliorarea se poate instala în 2—3 zile, prin scăderea frecvenţei scaunelor, dispariţia sîngelui din fecale şi restabilirea toleranţei digestive. De asemenea scade febra şi intensitatea durerilor abdominale. Concomitent şi progresiv dispar modificările rectosigmoidiene, care se remit total în 1—2 săptămîni la 43% din bolnavi (Goligher şi colab., 1968; Roth, 1964; Truelove şi colab., 1962).

De la Pierre şi colab., (1970) au tratat un grup de 94 rectocolitici numai cu salazopyrin. Au obţinut rezultate favorabile la 26,7% în primele 10 zile, la 32,1% între 11 şi 15 zile, la 19,6% între 16 şi 20 zile şi la 21,4% peste 20 zile. Remisie totală sau ameliorare importantă a simptoamelor se obţine între 47 şi 50% şi 75—78% sau chiar mai mult (Pronay şi colab., 1972). Demnă de luat în seamă este proporţia ridicată de remisiuni (77%) obţinută de Dick şi colab. (1964) şi Svartz (1968).

Utilizarea rectală a salazopyrin-ului a fost un timp limitată datorită insolubilităţii produsului. Astăzi se foloseşte tot mai des această formă de administrare (microclisme), de obicei concomitent cu cea orală, mai ales în formele limitate la rect şi sigmoid. Soluţia de salazopyrin se obţine amestecînd 3—4 g salazopyrin pisat cu 100 ml apă călduţă sau ceai de muşeţel, pînă la obţinerea unei suspensii omogene (Paulson, 1969). Unii bolnavi tolerează mai bine supozitoarele de salazopyrin, administrate în ritm de 1—3 pe zi, după emisia scaunelor.

Watkinson şi De Dombal (1968) au folosit exclusiv supozitoare de salazopyrin în tratarea unui număr de 18 bolnavi cu rectocolită distală; după 4 săptămîni, 15 dintre aceştia au intrat în remisiune clinică, iar la 8 dintre ei mucoasa rectosigmoidiană s-a normalizat. Un alt lot de 18 bolnavi prezentînd aceeaşi localizare a bolii a fost luat ca martor, primind supozitoare inerte placebo. Numai la cinci bolnavi dintre aceştia s-a înregistrat ameliorarea clinică, iar normalizarea endoscopică a mucoasei numai la trei. Efectul favorabil al supozitoarelor cu salazopyrin este confirmat şi cu ocazia demonstrării absorbţiei rectale (Schultz şi colab., 1973). În felul acesta este posibilă reducerea dozei orale sau chiar abandonarea acestei căi de administrare în cazul intoleranţei digestive faţă de medica-

Scanned with OKEN Scanner

ment (Truelove, 1974). Deoarece s-a dovedit că cel puţin unul din 10 bolnavi cu manifestare iniţial distală dezvoltă ulterior pancolită, se recomandă asocierea de la început a administrării rectale cu cea orală, atunci cînd salazopyrin-ul este bine tolerat pe ambele căi.

Efectele secundare ale salazopyrin-ului nu sînt neglijabile (Goligher şi colab., 1968; Jones şi Malone, 1972). Incidenţa lor este apreciată variabil între 15 şi 20% (Bargen, 1969; Goligher şi colab., 1968; Moertel şi Bargen, 1959; Morrison, 1953; Roth, 1964; Watkinson, 1961), şi 40—45% (Dick şi colab., 1964; Lennard—Jones şi colab., 1960). Mai des apar greţuri, vărsături şi cefalee, apoi dureri epigastrice, ameţeli, inapetenţă. Mai severe, dar mai puţin frecvente, sînt manifestările alergice ca febra, erupţia cutanată, durerile articulare şi musculare, leucopenia. Prima categorie de neajunsuri poate fi stăpînită relativ rapid prin reducerea temporară a dozei, dar în cazul intoleranţelor majore se întrerupe prompt tratamentul, la jumătate din aceşti bolnavi administrarea putînd fi reluată mai tîrziu (Goligher şi colab., 1968).

În ultimul an, am folosit în clinica noastră drageuri cheratinizate de salazopyrin (produse de „Pharmacia", Uppsala, Suedia). Acestea sînt mult mai bine tolerate decît comprimatele, fapt semnalat şi de alţi observatori (Avery Jones şi colab., 1968; Bargen, 1969). Nici unul din cei 12 bolnavi pe care i-am tratat cu doze de pînă la 8 g/zi nu au manifestat greţuri, vărsături sau dureri epigastrice, acuze întîlnite de noi la 16% din pacienţii trataţi cu comprimate. În schimb, uşoare ameţeli şi cefalee au apărut în egală măsură după administrarea ambelor forme de salazopyrin, dar au fost uşor suportate de bolnavi şi au avut un caracter trecător. Drageurile cheratinizate s-au dovedit de o reală valoare în cazurile care au necesitat doze ridicate.

Modul de acţiune al salazopyrin-ului nu este încă elucidat (Goldman şi Peppercorn, 1973). Experienţele efectuate în ultimii 15 ani cu privire la metabolismul, farmacocinetica şi distribuţia metaboliţilor salicilazosulfapiridinei au adus unele lămuriri asupra problemei (Hanngren şi colab., 1963; Peppercorn şi Goldman, 1972, 1973; Schroder şi Campbell, 1972; Schroder şi colab., 1973). După administrarea orală, sulfasalazina se elimină parţial prin fecale şi parţial prin urină. Metabolismul salazopyrin-ului a fost studiat la şoareci cu ajutorul unui produs marcat cu C^{14} şi S^{35} (Hanngren şi colab., 1963). În organism se scindează în sulfapiridină care se distribuie uniform în toate ţesuturile şi acidul 5-aminosalicilic care are o afinitate deosebită pentru ţesutul conjunctiv. Date experimentale mai recente au arătat că salazopyrin-ul administrat pe cale orală la şobolani „sterili" se elimină exclusiv ca atare, îndeosebi prin fecale, în timp ce animalele convenţionale elimină numai metaboliţii, şi anume sulfapiridina în urină şi acidul 5-aminosalicilic în fecale şi urină (Goldman, 1973). Deci scinderea salazopyrin-ului nu se poate face în lipsa florei intestinale. Se poate deduce de aici rolul nevaforabil al administrării intempestive de doze mari de antibiotice cu spectru larg concomitent cu salazopyrin, acesta din urmă putînd deveni inactiv.

Observaţii efectuate pe voluntari sănătoşi şi rectocolitici au demonstrat că locul de clivaj al salazopyrinului în metaboliţii săi activi se realizează la nivelul colonului (Schroder şi colab., 1973). Cercetarea florei fecale la bolnavii trataţi a evidenţiat modificări minime ale acesteia, infirmînd în felul acesta opinia, conform căreia acţiunea salazopyrin-ului în rectocolita hemoragică este legată de efectele sale antibacteriene (Goli-

Scanned with OKEN Scanner

gher și colab., 1968). S-a dovedit că salazopyrin-ul servește ca vehicul pentru eliberarea acidului 5-aminosalicilic la nivelul mucoasei colonului. Concluzia se sprijină pe constatarea că, în fecalele șobolanilor la care se administrează medicamentul, pot fi găsite cantități ridicate ale acestui metabolit, în timp ce la animalele la care s-a administrat acidul ca atare, nivelul acestuia este redus (Peppercorn și Goldman, 1973).

Alte sulfonamide. Un analog chimic al salazopyrin-ului, salicilazosulfadimetilpirimidina (azudimidine), folosite în tratamentul puseului acut, a dat rezultate modeste la administrarea pe cale orală (Baron și colab., 1962), dovedindu-se, în schimb, foarte eficient pe cale rectală (Paulson, 1969). Se mai folosesc încă și alte sulfonamide cu absorbție sistemică minimă și eliminare predominant fecală. Ele sînt mai puțin active decît salazopyrin-ul, au efecte secundare reduse, motiv pentru care pot fi încercate în puseele active mai ușoare sau în cazurile de intoleranță la salazopyrin. Se pot folosi ftalisulfatiazolul (4.6 g/zi), succinilsulfatiazolul (8—12 g/zi), paranitrosulfatiazolul suspensie 10% pentru clisme, sulfaguanidină (8 g/zi), furazolidinul (400 mg/zi).

Antibioticele, de obicei cele cu spectru larg de acțiune, se folosesc pe o perioadă scurtă (nu mai mult de cinci zile) și niciodată pe cale orală (De Dombal și colab., 1965; Truelove și Witts, 1955). Utilizarea lor își găsește justificarea doar în puseele acute deosebit de severe, însoțite de febră, precum și în complicațiile septice. Cele mai utilizate sînt tetraciclina și ampicilina. Nu rareori am observat apariția micozelor la bolnavii cu forme severe de rectocolită la care se administrase în mod prelungit cloramfenicol sau alte antibiotice cu spectru larg.

Corticosteroizii și ACTH-ul au fost utilizați pe scară largă în combaterea puseului de activitate a bolii, începînd cu ultimele 2—3 decade. Cu 20 de ani în urmă, sub egida Consiliului de cercetare medicală al Marii Britanii s-a efectuat un studiu asupra corticoterapiei în rectocolita hemoragică și s-a ajuns la concluzia că hormonii constituie un mijloc terapeutic prețios la îndemîna unui medic iscusit, cu condiția să se țină seama de indicațiile și contraindicațiile acestor substanțe. S-a încheiat astfel o dispută îndelungată privind valoarea corticoterapiei în rectocolita hemoragică (Truelove și Witts, 1955).

Folosirea hormonilor glucocorticoizi a pornit de la observația că simptoamele de poliartrită cronică evolutivă și uveită, care complică uneori rectocolita, se atenuează adesea după administrarea corticosteroizilor, precum și că acești hormoni stimulează apetitul, ameliorează starea generală și suplinesc deficitul steroidic al bolnavilor. În legătură cu ultimul dintre efectele menționate s-a demonstrat că excreția 17-cetosteroizilor scade proporțional cu severitatea bolii. Astfel, dintr-o serie de 41 de cazuri de rectocolită severă au fost constatate niveluri urinare normale ale 17-cetosteroizilor numai la un bolnav (Bargen, 1969).

Mecanismul prin care ACTH-ul și glucocorticoizizii exercită efectele favorabile în rectocolita hemoragică nu este încă lămurit. Se presupune că reduc fenomenele vasculare și tisulare ale inflamației și suprimă reacțiile toxice consecutive acesteia, că înlătură fenomenele alergice și autoimune incriminate în patogeneza bolii și că inhibă producția de endotoxine bacteriene la nivelul colonului (Goligher și colab., 1968; Roth, 1964).

Indicațiile administrării orale sau parenterale a glucocorticoizilor și ACTH-ului vizează toate puseele acute severe sau moderate de rectocolită care nu răspund rapid la măsurile igieno-dietetice, stările toxice și

Scanned with OKEN Scanner

complicaţiile generale ale bolii (Goligher şi colab., 1968). Alţi autori recomandă corticoterapia numai în puseele acute care nu pot fi stăpînite prin măsuri generale şi prin administrare de salazopyrin (Dupuy, 1972; Roth, 1964; Watkinson şi De Dombal, 1968).

Datorită neajunsurilor pe care le pot aduce hormonii în unele împrejurări, este absolut necesar să cunoaştem contraindicaţiile administrării lor : perforaţia colonului sau iminenţa acesteia (dilataţia acută toxică a colonului), peritonita, fistulele, abcesele şi alte complicaţii piogene, malnutriţia severă, anemia, tulburările electrolitice accentuate. Tot contraindicaţii sînt şi cazurile destinate intervenţiei chirurgicale (Roth, 1964). Subţierea şi friabilitatea colonului observate pe masa de operaţie constituie modificări frecvent întîlnite la bolnavii trataţi cu glucocorticoizi, colectomia devenind în aceste cazuri extrem de hazardată (Brooke, 1956). Dacă adăugăm la cele amintite riscul mascării unor complicaţii severe care se pot dezvolta silenţios sub tratamentul hormonal, găsim explicaţia prudenţei, şi chiar rezervei, unor autori privind corticoterapia în rectocolita hemoragică (Bargen, 1969). Cu toate atributele sale antiinflamatorii şi antitoxice, noi folosim tot mai rar tratamentul hormonal în situaţiile de limită medico-chirurgicală (Stănescu şi Dejica, 1975, 1977).

Există variate forme de administrare a ACTH-ului şi glucocorticoizilor (hidrocortizon, prednison) în puseele acute de rectocolită, însă nici o schemă nu are pretenţia de a fi lipsită de anumite inconveniente. Alegerea unuia sau altuia dintre hormoni, a dozelor şi a căilor de administrare, ca şi preferinţa faţă de asocierile hormonale, depinde în mare măsură de experienţa cîştigată de clinician.

În puseele severe ale bolii ACTH-ul se poate administra concomitent intravenos (în doze de 10—20 U/zi) şi intramuscular (40—80 U/zi). După 5—7 zile, se suprimă perfuziile şi se continuă administrarea intramuscular timp de încă o săptămînă după cedarea simptoamelor; apoi se scade progresiv doza pînă la 40 U/zi şi se substituie treptat cu glucocorticoizi (oral sau injectabil), echivalentul fiind de 2 mg hidrocortizon sau 1 mg prednison pentru 1 U de ACTH înlocuită (Goligher şi colab., 1968; Roth, 1964).

Zetzel (1964) propune o schemă în care începe cu 30—40 U de ACTH i.v., timp de 7—10 zile, continuă cu 40—60 U i.m. şi scade cu cîte 5—10 U la 3—4 zile. După aproximativ 2—4 săptămîni se continuă cu atîtea mg de prednison cîte unităţi de ACTH au fost administrate în momentul substituirii. Prednisonul se scade progresiv şi apoi se sistează sau se continuă cu 5—10 mg/zi.

Paulson (1969) administrează în puseele severe iniţial hemisuccinat de hidrocortizon (300 mg/zi). Peste o săptămînă scade la 50 mg/zi, iar după 10 zile continuă cu prednison 25 mg/zi, pe care îl scade progresiv pînă la eliminare totală sau îl menţine timp de cîteva săptămîni în doză de 5—10 mg/zi.

Pentru stăpînirea puseelor rectocolitice severe sînt necesare cantităţi relativ mari şi îndelungate de ACTH cu depăşirea considerabilă a dozelor eficiente în alte boli. Pe bună dreptate în această situaţie se pune întrebarea dacă există vreo diferenţă între ACTH şi derivaţii cortizonici în ce priveşte eficienţa. Într-adevăr, ACTH-ul s-a dovedit mai activ decît glucocorticoizii, amendarea simptoamelor producîndu-se mai rapid. Dacă la primul puseu deosebirile între efectele administrării celor doi hormoni nu reies atît de pregnant, în cazul recăderilor, ACTH-ul este net superior corticoizilor (Truelove şi Witts, 1959). Pe de altă parte, riscul compli-

Scanned with OKEN Scanner

cațiilor și frecvența recăderilor după sistarea tratamentului este mai mare pentru ACTH față de derivații cortizonici administrați în cure prelungite (Roth, 1964; Truelove și Witts, 1959).

În puseele acute ușoare se folosește prednisonul, într-o doză optimă de 40 mg/zi (Baron și colab., 1963; Truelove, 1968). Cantitățile mai mari de 60 mg sînt rareori justificate (Borel și Schwartz, 1964). Se preferă în aceste situații prednisonul ca unic mijloc terapeutic, administrat în doză unică, dimineața pentru a reduce la minimum deprimarea corticosuprarenalei (Gedulding, 1971).

În general trebuie manifestată prudență în ce privește corticoterapia la bolnavii care fac pusee moderate, deoarece administrarea acestor hormoni are tendința de a favoriza procesele infecțioase (Dupuy, 1972). Pentru acest considerent, în ideea unei terapii complexe, mai eficiente și cu efecte secundare minime, s-a ajuns la asocierea corticoterapiei cu salazopyrin (Truelove, 1974).

În scopul prevenirii complicațiilor infecțioase, care sînt mai frecvente la bolnavii supuși tratamentului hormonal de durată, se recomandă a se administra concomitent cu hormonii salazopyrin sau antibiotice cu spectru larg (De Dombal și colab., 1965; Truelove și Witts, 1955).

În Clinica a III-a medicală, Cluj-Napoca, am înregistrat cele mai bune rezultate în ultimii ani prin tratamentul combinat: în primele zile administrăm hemisuccinat de hidrocortizon sau ACTH, în perfuzii și intramuscular. După restabilirea apetitului și a toleranței digestive, adăugăm doze progresive de salazopyrin, concomitent cu scăderea treptată a dozelor de hormoni. În felul acesta, în puseele severe nu depășim 2—3 săptămîni de folosire a ACTH-ului și hidrocortizonului. În funcție de situația clinică, după 10—14 zile trecem la administrarea orală de prednison. Scurtarea duratei de administrare a hormonilor explică raritatea fenomenelor secundare înregistrate de noi (Stănescu și Dejica, 1977).

La copii se preferă ACTH-ul deoarece nu influențează creșterea, efect observat după administrarea de glucocorticoizi (Friedman și Strang, 1966). Se începe cu 1—2 U de ACTH/kg corp/zi, iar prednisonul se dă în doze de 0,1—0,5 mg/kg corp/zi (Broberger și Lagercrantz, 1966).

Truelove și Witts (1955, 1959) și Spencer și colab., (1962, 1962 a) au înregistrat rezultatele tratamentului hormonal la bolnavi aflați în puseu acut de rectocolită comparativ cu grupuri de martori. În 1964, Roth arăta că, deși ameliorarea bolii după instituirea tratamentului cu ACTH și steroizi corticosuprarenali survine uneori și în absența acestor agenți, ea apare mai frecvent, mai rapid, și poate mai complet, după acest tratament.

Truelove și Witts (1955, 1959) au obținut remisiunea simptoamelor la 41% dintr-un lot de 109 bolnavi care au primit zilnic 100 mg cortizon, proporție semnificativ mai bună decît aceea de 16% obținută într-un grup de 110 rectocolitici cărora li se administraseră tablete „placebo". Remisiunile au fost mult mai frecvente la bolnavii aflați la primul puseu (42%) față de cazurile recidivante (Brown și Achkar, 1970). Prin folosirea dozelor duble de cortizon autorii au obținut remisiuni într-o proporție aproape egală între aceste două categorii de bolnavi. Aceiași autori au subliniat eficacitatea crescută a ACTH-ului. Din 84 de bolnavi tratați cu 80 U de ACTH/zi, 61% au intrat în remisiune, rezultatele obținute la rectocoliticii recidivanți fiind superioare față de cele obținute la bolnavii aflați la primul puseu. În ce privește doza de prednison, Baron și colab. (1962) nu constată

Scanned with OKEN Scanner

deosebiri semnificative între răspunsurile terapeutice individuale la 40—60 mg/zi. În schimb, la 20 mg/zi s-au obţinut rezultate mult mai slabe.

Spencer şi colab. (1962, 1962 a) au urmărit efectele tratamentului hormonal (120 U de ACTH/zi şi 200—300 mg de cortizon/zi) administrat timp de 10 ani unui grup de 340 rectocolitici, durata medie a tratamentului fiind de 2 ani. La 90% dintre bolnavi au înregistrat imediat un răspuns terapeutic bun (vizibil clinic şi endoscopic), iar la 73% dintre aceştia o remisiune de durată. Insuccesele au fost întîlnite îndeosebi la bolnavii cu forme foarte severe de rectocolită.

Efectele secundare şi complicaţiile tratamentului cu ACTH şi glucocorticoizi sînt numeroase, frecvente, şi ele apar îndeosebi la bolnavii care folosesc doze mari şi prelungite (Roth, 1964; Zetzel şi Atin, 1958). Dintre acestea, le menţionăm pe cele mai des întîlnite: tulburări psihice, osteoporoză, hipopotasemie, tromboflebite, hipofuncţie corticosuprarenală, infecţii generale şi locale, hemoragii, perforaţii, pericolite, dialataţia acută toxică a colonului. Pentru preîntîmpinarea complicaţiilor amintite, trebuie instituit un regim hiposodat, cu suplimentări de potasiu, calciu şi anabolizante proteice. Antibioticele vor fi administrate numai parenteral şi pe durată scurtă cu scopul combaterii infecţiilor, deşi nu rareori, mai ales cînd se asociază şi hormonoterapia, antibioticele maschează şi întîrzie depistarea complicaţiilor locale favorizînd deci temporizarea uneori riscantă a intervenţiei chirurgicale. Drept concluzie la cele amintite, reţinem importanţa deosebită a repetării controlului clinic şi biologic, chiar de mai multe ori pe zi, la bolnavii cu pusee severe de rectocolită supuşi tratamentului cu hormoni corticosteroizi.

Administrarea rectală a derivaţilor cortizonici a fost introdusă de Truelove (1956) care a observat la unii bolnavi revenirea la normal a aspectului mucoasei intestinale, consecutiv tratamentului. În rectocolitele extinse se utilizează preparate cu absorbţie bună, cum sînt hemisuccinatul de hidrocortizon (Farmer şi Schumacher, 1970; Sampson şi Brooke, 1963; Truelove, 1956, 1958; Watkinson, 1958) şi betametazonul (Matts, 1962). Aceste substanţe exercită, pe lîngă efectul local, şi unul general consecutiv pătrunderii lor în circulaţia generală. În rectocolitele cu localizare distală (rectite sau rectosigmoidite) se pot folosi cu rezultate bune derivaţii hidrosolubili stabili, puţin absorbabili, cum este acetatul de hidrocortizon (Farmer şi Schumacher, 1970; Kratzer şi colab., 1973) sau prednisolon-21-fosfatul (Jones şi colab., 1965; Matts, 1960). Localizările terminale beneficiază de utilitatea supozitoarelor cu derivaţi cortizonici (Lennard-Jones şi colab., 1962 a). Unii bolnavi nu pot însă reţine clismele sau supozitoarele, care deseori le accentuează tenesmele. Cu toate că s-a notat remisiune clinică la 3/4 din bolnavii trataţi exclusiv local cu hidrocortizon acetat în asociare cu salazopyrin (Farmer şi Schumacher, 1970), de cele mai multe ori se preferă tratamentul combinat, oral şi rectal. În felul acesta se măreşte eficienţa medicaţiei, ceea ce poate permite reducerea dozelor orale sau parenterale, scăzînd incidenţa efectelor nedorite (Truelove, 1960, 1960 a). Pentru inconvenientul, nu rar întîlnit la unii bolnavi, de a nu putea reţine clisma, obişnuim să începem tratamentul local numai după cîteva zile de administrare parenterală sau orală, cînd scade frecvenţa scaunelor şi cedează tenesmele. Clismele se prescriu 1—2/zi, de obicei cu 100—200 mg hemisuccinat de hidrocortizon, mai rar 50 mg acetat sau succinat sodic de metilprednisolon. Substanţa activă se dizolvă în 30—120ml ml apă călduţă sau ceai de muşeţel puţin încălzit. Supozitoarele conţin

Scanned with OKEN Scanner

10—25 mg hidrocortizon acetat sau prednisolon-21-fosfat. Cea mai eficientă metodă de folosire pe cale rectală a corticosteroizilor este instilarea picătură cu picătură dintr-un aparat de perfuzie, conţinutul fiind astfel bine reţinut, cu pătrundere pînă în colonul drept (Goligher şi colab., 1968; Matts şi Gaskell, 1961; Truelove, 1956).

Prin folosirea clismelor cu prednisolon-21-fosfat s-au obţinut remisiuni la 75—88% din bolnavii cu rectocolită distală (Matts şi Gaskell, 1961; Spencer şi Kirsner, 1962 a). Betametazonul, de 50 de ori mai puternic decît hidrocortizonul, realizează remisiuni la 4/5 din bolnavi, dar induce frecvent efecte secundare (Matts, 1962). Rezultatele preliminare comunicate de Gill şi colab. (1965) sînt încurajatoare în acest sens. Autorii au folosit un derivat al betametazonului care acţionează puternic la nivelul mucoasei intestinale în timp ce acţiunea la distanţă este mai redusă. Perfuziile rectale realizează remisiuni la 52—69% din bolnavii prezentînd diferite extinderi ale rectocolitei (Patterson şi colab. 1965; Truelove, 1958; Watkinson, 1961 a).

Avantajul adus de tratamentul hormonal în rectocolita hemoragică este unanim recunoscut, deoarece a redus la jumătate mortalitatea şi numărul bolnavilor colectomizaţi (Watkinson şi De Dombal, 1968).

În ultimii ani ne-am convins tot mai mult de valoarea terapiei complexe, asociaţia cel mai frecvent folosită fiind cea dintre hormoni şi salazopyrin (Stănescu şi Dejica, 1977). Pe baza experienţei noastre clinice, am întocmit o schemă de tratament care are în vedere mecanismul de acţiune, efectele secundare şi complicaţiile diferitelor medicamente utilizate în variatele stadii clinicoevolutive ale rectocolitei hemoragice. Nu folosim exclusiv salazopyrin sau hormoni. În puseele severe, începem cu perfuzii de ACTH sau hemisuccinat de hidrocortizon, la care adăugăm, pe timp limitat, de obicei antibiotice cu spectru larg, numai pe cale parenterală. Concomitent, în funcţie de toleranţa pacientului, administrăm pe cale rectală corticosteroizi şi salazopyrin. Odată cu reducerea fenomenelor dispeptice şi apariţia primelor semne de ameliorare clinică a sindromului rectosigmoidian, introducem tratamentul oral cu prednison şi apoi cu salazopyrin. Acesta din urmă are reputaţia de a fi util îndeosebi în profilaxia recăderilor care trebuie preîntîmpinate încă înainte de intrarea în remisiune completă.

În puseele acute severe fulminante (fără dilataţie toxică a colonului), cele mai bune rezultate le-am obţinut administrînd la început hemisuccinat de hidrocortizon în perfuzii şi ACTH intramuscular. Administrarea intravenoasă a ACTH-ului trebuie evitată, mai ales în primele zile, datorită posibilităţii apariţiei unor accidente alergice la bolnavii cu o hipersensibilitate particulară la proteinele străine. Preparatele moderne de corticopropină (synacten) pot înlătura acest neajuns. După cîteva zile, asociem în clismă hemisuccinatul de hidrocortizon (50—70 mg) cu salazopyrin (2—3 g). Tot de la început şi mai ales la bolnavii febrili, administrăm i.v. sau i.m. tetraciclină injectabilă (solvocilin). După patru zile, sistăm antibioticul, reducem treptat dozele de hormoni şi introducem progresiv salazopyrin, de preferinţă drageuri cheratinizate, care va fi menţinută pe o perioadă îndelungată de timp (vezi tratamentul de prevenire a recăderilor), plus 20—30 mg prednison pe care îl sistăm după cel mult 2—3 săptămîni.

În puseele acute moderate, administrăm de la început salazopyrin, de obicei 4 g/zi cu sau fără prednison (20 mg/zi).

Scanned with OKEN Scanner

În puseele acute uşoare, folosim numai salazopyrin, cel mult 4 g/zi, în condiţii de internare, pentru asigurarea unei supravegheri continue. Această conduită este justificată de începutul insidios, cu manifestări minime al multor pusee severe (Truelove, 1971).

La bolnavii care fac pusee repetate, în rectocolitele cronice continue, precum şi în puseele acute prelungite, la care celelalte mijloace terapeutice nu au realizat o remisiune evidentă, introducem tratamentul imunodepresiv.

Tratamentul imunodepresiv. Deşi au trecut 20 de ani de la introducerea tratamentului hormonal în rectocolita hemoragică încă nu s-a stabilit în mod cert care este mecanismul principal de acţiune al acestuia. Fără îndoială, pe lîngă efectul principal antiinflamator, intervine şi acţiunea imunodepresivă. De altfel, unul dintre criteriile de încadrare a rectocolitei hemoragice între bolile cu mecanisme autoimune este şi răspunsul favorabil la tratamentul cu corticosteroizi (Kirsner, 1970; Mackay şi Burnet, 1963).

Este greu de precizat care au fost premisele utilizării medicamentelor zise imunodepresive în terapia rectocolitei hemoragice. Wisch şi Korelitz (1972) consideră că factorul determinant a fost reprezentat de ineficienţa altor mijloace terapeutice.

Bean (1962) a raportat cazul unui bărbat de 38 de ani care prezenta frecvente recăderi ale rectocolitei, neinfluenţate de tratamentul hormonal, de transfuzii etc. Autorul a recurs la administrarea 6-mercaptopurinei obţinînd o remisiune rapidă şi completă a bolii.

Korelitz şi Wisch (1972) au tratat cu imunodepresive 66 cazuri de rectocolită, din care 75% au beneficiat în mod evident de pe urma acestei terapii. Tabelul nr. 24 înfăţişează o sinteză cronologică a rezultatelor tratamentului imunodepresiv în rectocolita hemoragică, după o statistică a lui Truelove (1971), completată de noi cu observaţiile raportate de literatura de specialitate după 1971 şi cu cazuistica Clinicii a III-a medicale, Cluj.

Eficienţa imunodepresivelor în rectocolita hemoragică reiese evident din concluziile unei anchete efectuate de O.M.S. în 1968 şi raportate de Lambert (1970) (tabelul nr. 23). Se poate constata că această afecţiune se află pe primul loc între bolile care beneficiază de pe urma acestui mijloc terapeutic.

Tabelul nr. 23

Rezultatele tratamentului cu imunodepresive în bolile autoimune (Lambert, 1970)

Boala	Nr. bolnavi trataţi	Rezultate favorabile (%)
Rectocolită hemoragică	62	77,5
Artrită reumatoidă	128	72,2
Hepatită cronică „lupoidă"	93	71
Anemie hemolitică autoimună	82	62
Purpură trombocitopenică idiopatică	83	58
Lupus eritematos diseminat	194	56,2
Nefropatie „lupoidă"	60	55,5
Sindrom nefrotic	232	55,2
Glomerulonefrită cronică	167	47,8

Evaluarea rezultatelor terapiei imunodepresive în rectocolita hemoragică este dificilă în lipsa unor cercetări efectuate pe loturi comparative de bolnavi. Jewell şi Truelove (1972) sînt singurii autori care au efectuat

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 24

Tratamentul cu imunodepresive în rectocolita hemoragică

Autorii	Nr. bolnavi trataţi	Medicamentul administrat	Durata tratamentului	Depresiune medulară	Rezultate *
Winkelman şi Brown (1965)	14	Azot-muştar	săptămîni	obişnuită	satisfăcătoare (11)
Bean (1966a)	7	Busulphan	luni	obişnuită	remisiune (7)
Caprilli şi colab. (1966)	7	Azathioprine	luni	neglijabilă	remisiune (4) ameliorare (2)
Bowen şi colab. (1966)	10	Azathioprine	luni	obişnuită	ameliorare (8)
Mackay şi colab. (1966, 1968)	12	6-Mercaptopurină Azathioprine	luni	neglijabilă	ameliorare (9)
Lal şi colab. (cit. de Truelove, 1971)	16	6-Mercaptopurină	săpt.-luni	neglijabilă	remisiune (14)
Swanson şi Schwartz (1967)	4	Azathioprine	săpt.-luni	neglijabilă	remisiune (3)
Theodor şi colab. (1968)	7	Azathioprine	săpt.-luni	neglijabilă	remisiune (4)
Jones (1969)	12	Azathioprine	săpt.-luni	obişnuită (doze mari)	remisiune (9)
Arden Jones (1969)	12	Azathioprine	săpt.-luni	obişnuită	remisiune completă (9)
Eisenbeth şi Oberling (1969)	3	Azathioprine Chlorambucil	săpt.-luni	neglijabilă	remisiune (3)
Brown şi Achkar (1970)	9	Azathioprine	săpt.-luni	obişnuită	remisiune (9)
Schäfner şi Bläker (1970)	10 (copii)	Azathioprine Prednison	ani	neglijabilă	remisiune (8)
Bicks (1971)	8	Azathioprine	săpt.-luni	obişnuită	remisiune (6)
Patterson şi colab. (1971)	11	Azathioprine	săpt.-luni	neglijabilă	remisiune (7)
Goia şi Dejica (1971)	8	Azathioprine	luni	neglijabilă	remisiune (7)
Korelitz şi Wisch (1972)	14	6-Mercaptopurină	luni	neglijabilă	remisiune (13)
Jewell şi Truelove (1972)	20	Azathioprine	1 an	neglijabilă	remisiune (11)
Vachon şi colab. (1972)	12	Azathioprine	luni	neglijabilă	remisiune (10)

* Cifrele din paranteze indică numărul de bolnavi la care tratamentul a dat rezultate.

Scanned with OKEN Scanner

o astfel de investigaţie. Ei au urmărit efectele azatioprinei la 20 de rectocolitici aflaţi în puseu, comparativ cu 20 de bolnavi la care s-au administrat tablete placebo. Bolnavii au fost urmăriţi din punct de vedere clinic, endoscopic, bioptic şi hematologic timp de un an. Lotul tratat cu imunodepresive a avut o evoluţie mai favorabilă, 11 bolnavi fiind asimptomatici timp de un an, faţă de numai cinci din grupul martor. Deşi endoscopic şi histologic diferenţele au fost mici, ameliorarea clinică a fost mai frecvent întîlnită la bolnavii trataţi cu azatioprină. Totuşi, într-o lucrare mai recentă (1974) aceiaşi autori semnalează că nu au găsit deosebiri semnificative între un lot de rectocolitici aflaţi în puseu de activitate şi trataţi cu azatioprină şi un lot de bolnavi trataţi cu tablete placebo. Superioritatea acestui imunodepresor se manifestă doar în tratamentul de întreţinere, mai ales în cazurile de evoluţie îndelungată a bolii (peste cinci ani) sau la pacienţii care au făcut mai multe pusee în antecedente.

Evoluţia rectocolitei hemoragice este imprevizibilă, remisiunile şi recăderile avînd loc la intervale diferite de la un bolnav la altul. Aceasta face ca aprecierea efectelor oricărui mijloc terapeutic să fie îngreunată. Bolnavul poate fi considerat însă propriul său martor. Dacă diferite medicaţii folosite îndelungat şi în doze potrivite nu reuşesc să liniştească puseul de activitate, iar introducerea imunodepresorului aduce după sine o remisiune promptă, evidentă şi eventual de durată, credem că se poate vorbi de un efect favorabil, chiar dacă rezultatele nu sînt analizate comparativ cu cele obţinute într-o serie de bolnavi martori (Stephens şi Randall, 1969).

Majoritatea autorilor au recurs la terapia imunodepresivă după epuizarea celorlalte mijloace medicamentoase, şi deseori ca ultimă şansă de tratament conservator la bolnavi la care era iminentă colectomia. Numărul bolnavilor care au ajuns la operaţie s-a redus în mod evident graţie efectelor adesea spectaculoase obţinute prin imunodepresoare.

Indicaţiile tratamentului imunodepresiv în rectocolita hemoragică sînt sintetizate astfel de Korelitz şi Wisch (1972): — formele cu evoluţie îndelungată (hipercronice); — bolnavii care fac frecvent recăderi ce reacţionează incomplet sau pe timp limitat la tratamentul hormonal; — formele care reclamă administrarea îndelungată de doze prea mari de hormoni, favorizînd apariţia complicaţiilor; — bolnavii la care salazopyrin-ul este ineficientă sau intoleranţa este mare faţă de acesta; — contraindicaţiile tratamentului hormonal. În puseele acute severe şi prelungite (cu excepţia celor fulminante) este indicată încercarea imunodepresoarelor, ca ultim mijloc medicamentos, şi apoi punem problema colectomiei (Stănescu şi Dejica, 1977). Bineînţeles, această indicaţie are în vedere absenţa unor complicaţii care să impună urgentarea intervenţiei chirurgicale. După Vachon şi colab. (1972) rectocolitele subacute şi cele cu evoluţie prelungită constituie o indicaţie excelentă pentru terapia imunodepresivă. În schimb, stadiile incipiente ale puseelor iniţiale de rectocolită şi formele uşoare nu justifică utilizarea medicaţiei imunodepresive.

Aşa cum se vede în tabelul nr. 24, gama imunodepresoarelor folosite în tratamentul rectocolitei este variată: azatioprină, 6-mercaptopurina, clorambucilul, busulfanul, 6-tioguanina, azot-muştarul. Mai frecvent se utilizează antimetaboliţii (azatioprina şi 6-mercaptopurina).

Pentru stabilirea dozei necesare şi duratei de administrare a imunodepresoarelor în vederea obţinerii răspunsului terapeutic dorit, redăm cîteva date comunicate de diferiţi autori. Jewell şi Truelove (1972) au folosit azatioprina (2,5 mg/kg corp/zi), administrată neîntrerupt timp de

Scanned with OKEN Scanner

un an. Goia și Dejica (1971) încep tratamentul cu doze mai mici de azatioprină (2 mg/kg corp/zi), scăzînd doza după două săptămîni sub 1 mg/kg corp/zi. 6-mercaptopurina administrată în doze de 50—150 mg/zi se dovedește foarte eficientă și perfect toleratâ, chiar la bolnavii care o folosesc zilnic timp de doi ani (Korelitz și Wisch, 1972). La copii, Schäfer și Bläker (1970) încep cu 5 mg 6-mercaptopurină/kg corp/zi; odată cu apariția primelor semne de remisiune — de obicei la patru săptămîni — doza se reduce la 3 mg/kg corp/zi.

Durata tratamentului imunodepresiv în rectocolita hemoragică variază în funcție de preparatul folosit, de toleranța bolnavului, promptitudinea răspunsului terapeutic etc. Majoritatea practicienilor cu experiență în acest domeniu apreciază că durata minimă necesară pentru realizarea unei remisiuni complete și îndelungate este de trei luni (Jewell și Truelove, 1972; Vachon și colab., 1972; Wisch și Korelitz, 1972).

Asocierea tratamentului hormonal și a salazopyrin-ului cu imunodepresoarele se face frecvent (Arden Jones, 1969; Bowen și colab., 1966; Caprilli și colab., 1966; Mackay și Wall, 1968; Schäfer și Bläker, 1970; Vachon și colab., 1972). Mackay și Wall (1968) susțin că adăugarea ACTH-ului și glucocorticoizilor la medicamentele imunodepresive realizează un răspuns terapeutic superior la majoritatea bolnavilor cu rectocolită hemoragică. Vachon și colab. (1972) au demonstrat că salazopyrin-ul evită riscul supra-infecțiilor și întărește efectul antiinflamator al azathioprinei.

Efectele secundare ale terapiei imunodepresive sînt diferit înregistrate de autori. Ele sînt dependente de tipul preparatului, de doza utilizată și de toleranța individuală. Grețurile și rareori vărsăturile sînt întîlnite la mulți bolnavi, însă dispar rapid odată cu sistarea tratamentului sau reducerea dozelor. Adesea bolnavii suportă satisfăcător aceste manifestări. Folosirea concomitentă a metoclopramidei (reglan) sau metopimazinei înlătură cu succes fenomenele dispeptice (Vachon și colab., 1973). Unii bolnavi tratați cu 6-mercaptopurină acuză cefalee, slăbire moderată în greutate, dureri abdominale (Korelitz și Wisch, 1972). Erupțiile cutanate, febra, mialgiile, artralgiile au fost întîlnite rar și cedează odată cu întreruperea administrării medicamentului (Brown și Achkar, 1970; Patterson și colab., 1971).

Leucopenia este frecventă, trombocitopenia și anemia mai rare. Efectele citopenizante au fost observate mai ales la rectocoliticii tratați cu azot-mustar (Winkelman și Brown, 1965), busulfan, 6-tioguanină și 6-mercaptopurină (Bean, 1966b). Deprimarea medulară nu justifică însă teama unor clinicieni, care, din acest motiv nu folosesc imunodepresoarele sau le sistează administrarea, adesea definitiv, la prima numărătoare a leucocitelor. Reversibilitatea leucopeniei prin reducerea dozelor îi face pe majoritatea autorilor să considere deprimarea medulară neglijabilă și lipsită de consecințe pentru bolnav.

Pe lîngă efectele imediate ale terapiei imunodepresive, pe care le-am amintit, trebuie să menționăm și unele influențe negative îndepărtate ale acesteia — viu controversate în literatură: acțiunea teratogenă și riscul cancerigen. Cu toate acestea, pînă în 1973 nu s-a raportat nici un caz de malformație congenitală consecutivă administrării de azatioprină (Vachon și colab., 1973). De asemenea, sînt citate două femei cu transplant renal care au născut copii normali după un tratament continuu cu imunodepresoare urmat în timpul sarcinii (Kaufman și colab., 1967). Dezvoltarea cancerului la bolnavii supuși terapiei imunodepresive este greu de apreciat. Penn și colab. (1971) au constatat că frecvența apariției cancerului, la

Scanned with OKEN Scanner

bolnavii cu transplant renal menţinut prin imunodeprimare permanentă, este de 5%. Deşi rolul favorizant cancerigen pe care îl poate avea terapia imunodepresivă trebuie luat în discuţie, nu sînt elemente suficiente pentru a pronunţa verdicte în această problemă (Vachon şi colab., 1973).

Mecanismul de acţiune al imunodepresoarelor în general, şi în rectocolita hemoragică în special, suscită un interes nu numai practic, dar şi teoretic. Astfel, 6-mercaptopurina determină inhibiţia centrală a hipersensibilităţii imediate şi tardive şi a sintezei de anticorpi (Borel şi Schwartz, 1964). Azatioprina inhibă proliferarea celulelor limfoide ca răspuns la antigenii extrinseci sau autoantigeni, reducînd prin acest mecanism leziunile care ar putea fi provocate de anticorpii sau limfocitele sensibilizate (Kirsner, 1970).

Kirsner (1970) consideră că nu există dovezi suficiente în sprijinul mecanismului imunodepresiv al 6-mercaptopurinei şi azatioprinei în rectocolita hemoragică. Deşi constată cedarea infiltratului limfoplasmocitar şi eozinofilic local, alţi autori susţin că testele imunologice nu se modifică sub tratamentul cu imunodepresive (Bean, 1962; Mackay şi colab., 1966). Heine şi colab. (1965) nu au găsit, într-o serie de boli, reducerea semnificativă a transformării blastice a limfocitelor după tratamentul îndelungat cu 6-mercaptopurină şi azatioprină. Aceste constatări reclamă lămurirea mecanismului prin care se realizează efectele favorabile ale imunodepresoarelor în rectocolita hemoragică. Se pare că succesul acestora se datoreşte efectului puternic antiinflamator al unora (Kirsner, 1970) sau majorităţii acestor preparate (Huizenga şi colab., 1970; Mackay şi Wall, 1968). S-a mai observat că 6-mercaptopurina exercită un efect antiinflamator independent de acela antiimun (Borel şi Schwartz, 1964; Page şi colab., 1962). Deoarece bolile autoimune la om sînt atribuite unor procese inflamatorii declanşate în mod direct sau indirect prin mecanisme imunologice, proprietăţile antiinflamatoare amintite constituie o raţiune în plus pentru utilizarea imunodepresoarelor în tratamentul acestor procese, inclusiv al rectocolitei hemoragice (Kirsner, 1970).

Goia şi Dejica (1971, 1972) au studiat în Clinica a III-a medicală din Cluj efectul azatioprinei (imuran) asupra unui lot de bolnavi la care s-au urmărit, pe lîngă evoluţia clinică, modificările endoscopice şi bioptice, precum şi modificările unor parametri ai imunităţii umorale, celulare şi locale. Ţinînd seama de importanţa acţiunii antiinflamatorii a antimetaboliţilor a fost urmărită concomitent şi evoluţia reacţiilor inflamatorii nespecifice. Opt bolnavi cu rectocolită hemoragică, internaţi în puseu de activitate, au fost trataţi cu imuran, la început cu 150 mg/zi, iar după două săptămîni cu 50 mg/zi.

Detaliem cîteva observaţii clinice pentru o imagine mai edificatoare asupra eficienţei azatioprinei în rectocolita hemoragică. Cinci bolnavi au fost supuşi tratamentului imunodepresiv după eşuarea hormono- şi sulfamidoterapiei. Deosebit de ilustrative sînt următoarele două observaţii. Bolnava V. E. (fig. 38), de 38 ani, a fost internată în 1958 cu ocazia primului puseu de rectocolită care a cedat prompt după cîteva perfuzii de ACTH. Se reinternează după 10 ani cu un nou puseu, rezolvat tot rapid prin corticoterapie. Începînd din noiembrie 1970, a prezentat un puseu acut persistent. De această dată, 14 perfuzii cu ACTH nu au influenţat sindromul rectosigmoidian cu emisie abundentă de produse patologice. Terapia cu prednison (30 mg/zi) introdusă ulterior nu a fost tolerată de bolnavă deoarece a produs tulburări psihice. S-a recurs la tratamentul

Scanned with OKEN Scanner

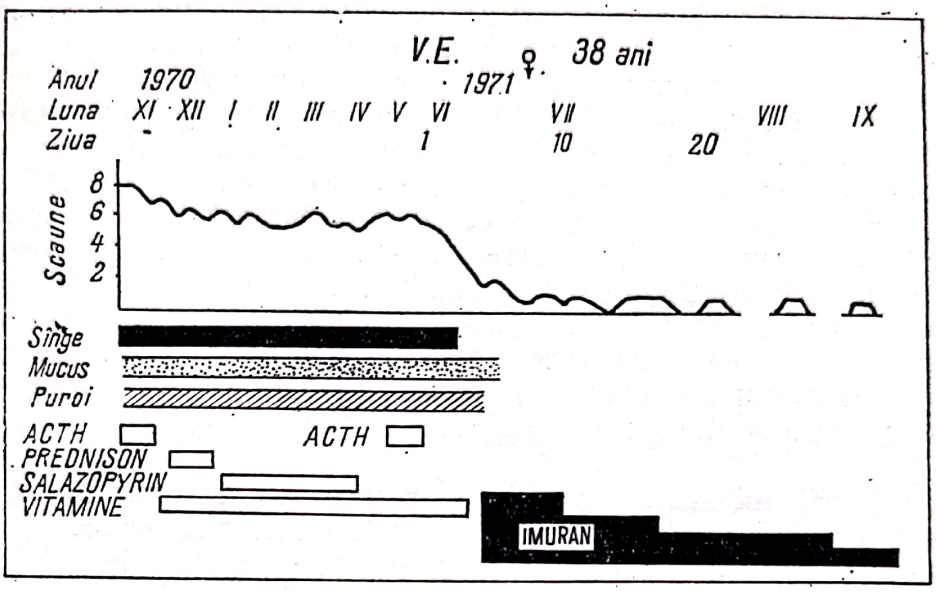


Fig. 38. — Evoluţia clinică sub tratament a bolnavei V.E., 38 ani

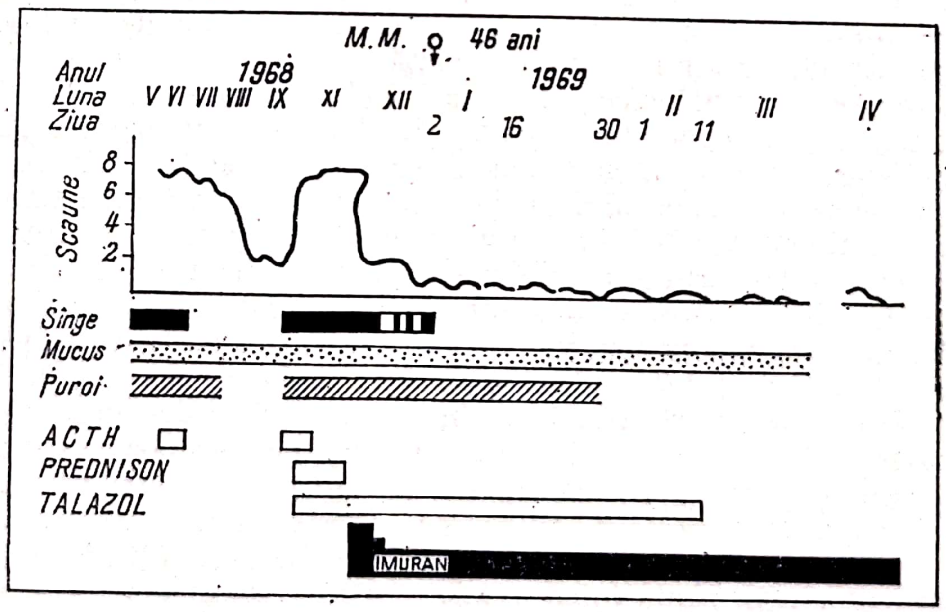


Fig. 39. — Evoluţia clinică sub tratament a bolnavei M.M., 46 ani.

Scanned with OKEN Scanner

local cu hidrocortizon și salazopyrin, concomitent cu administrarea orală a acestuia din urmă (3—4 g/zi). Timp de două săptămîni nu s-a înregistrat nici o ameliorare, iar la domiciliu, sindromul diareic cu rectoragie moderată a persistat timp de mai multe luni, deși bolnava se afla sub tratament continuu cu salazopyrin. În luna mai 1971, se introduce tratamentul cu imuran. După două zile, scaunul se normalizează, aspectul endoscopic și histologic se îmbunătățește în mod evident. În decurs de cinci zile, se instalează o remisiune completă care s-a păstrat timp de doi ani.

Bolnava M.M. (fig. 39), 46 ani, a prezentat primul puseu rectocolitic în luna mai 1968. După 10 perfuzii cu ACTH s-a obținut o ameliorare clinică moderată. În luna septembrie a aceluiași an au reapărut rectoragiile, fără să poată fi înregistrată vreo îmbunătățire a manifestărilor clinice și endoscopice după reluarea administrării ACTH-ului și adăugarea hormonilor steroizi (hidrocortizon și prednison). În luna decembrie s-a instituit tratamentul cu imuran (150 mg/zi). După o săptămînă, s-a redus numărul scaunelor, a scăzut cantitatea de sînge și mucus. După patru luni de tratament continuu scaunul s-a normalizat, iar mucoasa rectosigmoidiană n-a mai prezentat modificări patologice. Remisiunea se menține și în prezent.

Următorii doi bolnavi pe care-i prezentăm s-au prezentat în clinică la primul puseu fără să fi efectuat vreun tratament anterior.

Bolnavul Ö.E. (fig. 40), 28 ani, se internează la sfîrșitul lunii septembrie 1969 pentru un sindrom rectosigmoidian instalat cu o lună în urmă, însoțit de febră, slăbire în greutate, anemie. Endoscopic se observa un aspect de rectocolită hemoragică în puseu acut care corelat cu examenul histopatologic a permis încadrarea bolii în gradul II/III. În figura 40 se remarcă ameliorarea spectaculoasă obținută după o săptămînă de tratament, remisiunea menținîndu-se încă cinci ani.

Bolnavul V.B.V. (fig. 41), 24 ani, s-a internat la primul puseu cu modificări rectocolitice de gradul III. La 10 zile de la începerea tratamentului cu imuran, scaunele s-au normalizat, iar aspectele endoscopic și histologic au dovedit remisiune completă.

Cercetările imunologice efectuate la bolnavii noștri tratați cu imuran au furnizat cîteva constatări demne de detaliat atît pentru lămurirea controverselor, cît și pentru unele observații particulare făcute de noi. Astfel, în urma tratamentului cu imuran, fenomenele imune umorale au fost puțin influențate. Nu s-a observat nici o negativare a anticorpilor anticolon evidențiați prin imunofluorescență indirectă în serul unor bolnavi. La toți bolnavii, s-a înregistrat scăderea concentrației imunoglobulinei G, iar la doi au scăzut concomitent și celelalte fracțiuni, IgM și IgA.

Testele de imunitate celulară au fost mult influențate de imuran. La trei bolnavi, reacția cutanată la administrarea intradermică a limfocitelor autologe viabile (Dejica și Diaconescu, 1971) a fost pozitivă înainte de administrarea imuranului, iar după trei săptămîni de tratament s-a negativat. La rectocoliticii tratați cu ACTH sau/și prednison, negativarea acestei reacții s-a obținut mult mai rar. Transformarea blastică a limfocitelor după stimularea cu fitohemaglutinină (Goia, 1972) a fost net influențată de tratamentul cu imuran, în sensul că s-a redus treptat procentul celulelor blastice la toți bolnavii, efect mai prompt decît cel găsit de Goia și Fodor (1972) în hepatita cronică activă tratată cu același imunodepresor.

Studiul imunoglobulinelor mucoasei rectale efectuat prin imunofluorescență directă a furnizat unele date nesemnalate pînă acum (Dejica și Goia, 1971). Tratamentul cu imuran modifică distribuția limfoplasmocite-

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

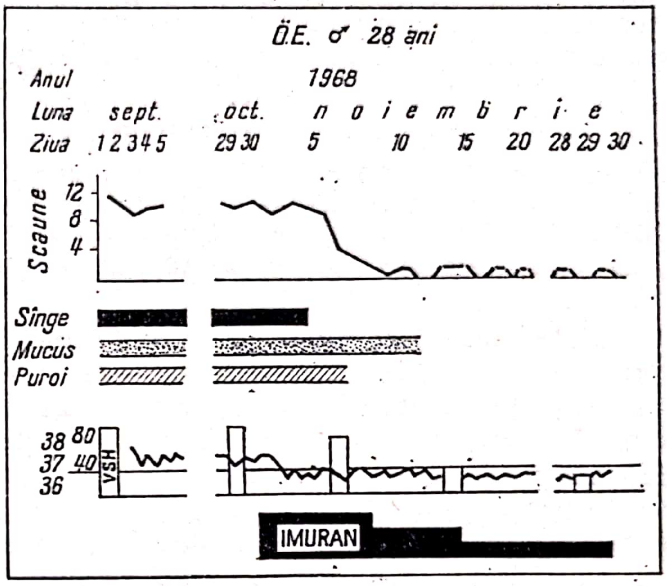


Fig. 40. — Evoluţia clinică sub tratament a bolnavului Ö.E., 28 ani.

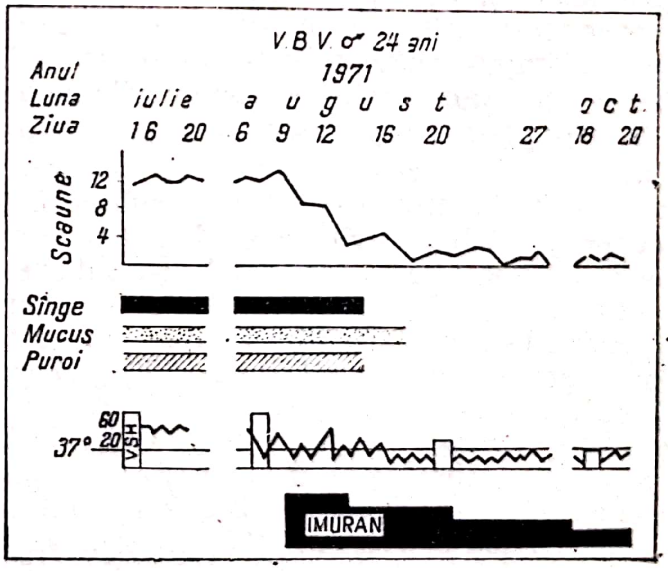


Fig. 41. — Evoluţia clinică sub tratament a bolnavului V.L.V., 24 ani

lor secretoare de IgA, IgG şi IgE la majoritatea bolnavilor. Numărul celulelor secretoare de IgA care este scăzut înainte de tratament revine spre aspectul întîlnit în mucoasa normală. Bogăţia de limfoplasmocite secretoare de IgG şi IgE, întîlnită la unii bolnavi, se reduce destul de rapid şi net după administrarea imuranului. Modificările amintite au fost observate doar la cîţiva bolnavi trataţi cu corticoizi (Dejica şi Diaconescu, 1971), iar intensitatea lor este mult mai redusă, sînt inconstante şi apar mult mai tardiv.

Cercetarea dinamicii celulare în inflamaţia nespecifică urmărită prin „fereastra Rebuck" (Goia, 1972) a evidenţiat efectul antiinflamator intens realizat prin tratamentul cu imuran : la o săptămînă de la instituirea tratamentului, proporţia celulelor monocitoide de 24 de ore este sub 20%, faţă de acelaşi parametru înainte de aplicarea tratamentului : 80—90%.

Pe baza observaţiilor făcute de noi, au putut fi trase cîteva concluzii privitor la acţiunea imuranului : — administrarea exclusivă a azatioprinei (imuran) în puseul acut de rectocolită hemoragică poate realiza remisiunea clinică şi dispariţia modificărilor endoscopice şi bioptice la bolnavii la care tratamentul anterior cu hormoni şi salazopyrin s-a dovedit ineficient ; — azatioprina produce modificări evidente ale imunităţii celulare şi locale, ceea ce pledează pentru intervenţia unor mecanisme imunologice în patogeneza bolii ; — remisiunea rapidă a puseului pare să fie consecinţa acţiunii antiinflamatorii a azatioprinei, însă consolidarea răspunsului favorabil s-ar datora estompării limfocitotoxicităţii ; — toleranţa la imuran este foarte bună, efecte toxice nefiind semnalate la nici unul din bolnavii trataţi chiar timp îndelungat.

Alte mijloace terapeutice. Piretoterapia, ca mijloc de modificare a terenului, a dat rezultate satisfăcătoare la unii bolnavi, de obicei la tineri, care prezentau pusee uşoare, dar trenante, de asemenea în rectocolitele cronice continue sau/şi pentru prevenirea sau distanţarea recăderilor (Stănescu şi colab., 1968). Goligher şi colab. (1968) enumeră mai multe procedee terapeutice folosite în rectocolita hemoragică, dar aproape nici unul nu s-a impus pentru a fi utilizat pe scară largă, deoarece efectele obţinute sînt inconstante şi lipsesc cercetările pe loturi comparative de bolnavi.

S-au mai folosit administrarea orală de bacili coli, suc de căpşuni, încălzirea sau răcirea mucoasei rectale, iradierea locală. Talaat (1968) a folosit în tratamentul rectocolitei hemoragice gonadotrofină umană (Pregnjl). Administrînd acest hormon la opt bolnavi, acest autor a obţinut efecte favorabile la toţi, iar la şase dintre ei remisiunea a depăşit un an. Infiltraţia prefrontală sau electrocoagularea fibrelor talamocorticale este folosită îndeosebi de autorii francezi în formele hemoragice rezistente la tratamentul medical (Bucaille, 1964 ; Darnaud şi Voisin, 1966 ; Hillemand, 1968). Nu posedăm date mai recente în această privinţă. Lambling a utilizat izoniazida, alternativ cu sulfamidele, iar Bernier mai administrează şi astăzi antimalarice de sinteză (nivaquine) cu rezultate bune în unele cazuri (cit. de Lennard — Jones şi colab., 1960).

Nilsson şi colab. (1966) au semnalat acţiunea favorabilă a acidului epsilonaminocaproic asupra manifestărilor hemoragice din rectocolită. Salter şi Reed (1970) au reuşit să stăpînească în 48 de ore rectoragia la 6 din 11 bolnavi supuşi aceluiaşi tratament. Cu toate acestea, observaţii efectuate la două grupuri de rectocolitici au arătat că această medicaţie antifibrinolitică nu influenţează semnificativ pierderile de sînge prin

Scanned with OKEN Scanner

scaun (Mowat şi colab., 1973), iar la unii bolnavi apar chiar manifestări miopatice după o lună de tratament (Bennett, 1972). Faptul că activitatea fibrinolitică a sîngelui este normală atît înainte cît şi după administrarea acidului epsilonaminocaproic, sugerează că hemoragia este cauzată cel puţin în parte de eliberarea locală a activatorilor plasminogenului; obţinerea unor rezultate superioare apare astfel posibilă prin folosirea rectală a preparatului (Salter şi Read, 1970).

Tratamentul simptomatic nu se instituie de rutină. Sedativele şi antidepresivele se prescriu la bolnavii anxioşi sau melancolici, prima categorie influenţînd şi insomnia. Noi folosim mai frecvent doze mici de barbiturice (fenobarbital i.m., amital sodic, ciclobarbital), tranchilizante (diazepam, napoton), uneori antideprin. Fenotiazinele, cu deosebire emetiralul, combat în acelaşi timp greţurile şi vărsăturile însă evităm dozele mari şi repetate. Au fost semnalate efecte spectaculoase prin administrarea exclusivă a unui preparat antidepresiv — sulpiride — la 10 din 14 bolnavi (Toulet şi Rousselet, 1970). Pentru calmarea durerilor se indică antispasmodice din grupa belandonei, de preferinţă preparatele conţinînd şi barbiturice (fobenal), administrate înaintea meselor şi la culcare. Anticolinergicele în doze mari şi prelungite vor fi evitate pe cît posibil, mai ales la copii şi bolnavi în vîrstă, deoarece predispun la dilataţia acută toxică a colonului (Roth, 1964; Truelove, 1971). Cea mai promptă, simplă, inofensivă şi eficientă măsură pentru combaterea colonospasmului, şi deci a crampelor abdominale, este aplicarea locală de căldură cu diferite mijloace improvizate sau cu pernă electrică (Roth, 1964). Preparatele antidiareice (anume cele din grupa opiaceelor) pot masca tabloul clinic, motiv pentru care le evităm cu desăvîrşire, deşi unii prescriu pentru scurt timp codeină şi tinctura de opiu în doze mici (Goligher şi colab., 1968; Roth, 1964). Gelul de hidroxid de aluminiu, în doză de 1—2 linguri după mese şi la culcare, poate ameliora diareea şi exercită o acţiune topică locală. Anticolinergicele în doze mici, mai ales probanthine, liniştesc peristaltismul. Truelove şi Reynell (1965) îl administrează intravenos — la bolnavii care nu pot reţine clismele terapeutice — înainte de efectuarea acestora. Constipaţia întîlnită uneori la bolnavii cu localizări terminale poate fi influenţată de oleul de parafină pe cale orală şi eventual în microclisme. Anemia, de obicei feriprivă, se corectează prin terapie marţială. De obicei asociem vitamine din complexul B, C şi P. Uneori sînt necesare microtransfuzii cu sînge izogrup.

PREVENIREA RECĂDERILOR

Unele statistici cuprinzătoare, efectuate în secţii clinice profilate exclusiv pe boli intestinale, demonstrează frecvenţa crescută a recăderilor în rectocolita hemoragică. Astfel, la Colitis Clinic din Leeds a fost înregistrat un procent de recăderi de peste 44% în primul an după puseul iniţial (Watts şi colab., 1966 b). La Clinica Nuffield din Oxford (Edwards şi Truelove, 1963 a), 4/5 din bolnavii, care reacţionează favorabil la tratamentul medical aplicat cu ocazia primului puseu de activitate, fac al doilea puseu în decurs de un an, 1/6 din ei cu manifestări severe (Goligher, 1968).

Factorii declanşatori ai recidivelor nu sînt previzibili, dar ei pot fi bănuiţi pe baza datelor anamnestice: traume psihice, infecţii acute diges-

Scanned with OKEN Scanner

tive sau respiratorii, îndeosebi cele tratate cu antibiotice pe cale orală (Avery Jones şi colab., 1968). Nu trebuie să omitem şi unele alimente faţă de care bolnavul manifestă intoleranţă de tipul hipersensibilităţii imediate. Dintre acestea, mai des incriminat este laptele, însă nu toţi bolnavii pot evita recăderile eliminînd acest aliment din regim (Wright şi Truelove, 1965 a).

Prevenirea puseelor de rectocolită hemoragică începe odată cu sfîrşitul puseului acut şi se confundă cu ceea ce numim tratament de întreţinere (Stănescu şi Dejica, 1977). În acest sens nu există o părere unanimă asupra superiorităţii vreunui mijloc terapeutic, însă salazopyrin-ul şi-a cîştigat un merit aparte în ultimii ani.

Salazopyrin-ul administratul continuu sau intermitent s-a dovedit un medicament valoros pentru prevenirea recăderilor, deşi există puţine evaluări pe loturi comparative. Misiewicz şi colab. (1965) au obţinut remisiune timp de un an la 24 din 28 rectocolitici folosind 2 g/zi, în timp ce din 33 bolnavi trataţi cu tablete placebo, numai 7 s-au menţinut în perioadă de acalmie în intervalul respectiv. După aceşti autori, salazopyrin-ul ar fi singurul medicament indicat pentru prevenirea recăderilor, efecte bune fiind obţinute şi cu doze mai mici. Alte observaţii mai vechi n-au constatat o deosebire semnificativă — în ce priveşte frecvenţa recăderilor — între bolnavii netrataţi şi cei trataţi cu salazopyrin (Moertel şi Bargen, 1959; Svartz, 1956; Watkinson, 1962). În ultimii ani s-a îmbogăţit considerabil numărul de cazuri raportate de literatura de specialitate privind eficienţa neîndoielnică a salazopyrin-ului în menţinerea remisiunii (Dissanayake şi Truelove, 1973; Engelhardt şi Burger, 1973; Gheorghiu şi Frotz, 1973; Gray, 1973; Truelove, 1974). Cel mai recent studiu comparativ demonstrează că frecvenţa recăderilor este de patru ori mai mică la bolnavii trataţi cu salazopyrin faţă de un grup martor căruia i s-a aplicat terapie placebo (Dissanayake şi Truelove, 1973).

Ritmul administrării cît şi dozele de salazopyrin în tratamentul de întreţinere este diferit. Noi individualizăm tratamentul după frecvenţa şi gravitatea puseelor. Roth (1964) indică administrarea unor doze intermitente de 1,5 g/zi timp de 2—3 săptămîni pe lună. Dacă manifestările clinice au tendinţa să se înrăutăţească în perioada de linişte, se va micşora pauza de 10 zile, iar dacă nu se observă vreun semn de recrudescenţă ea se poate prelungi treptat. Schema amintită se prescrie pentru un an. Dacă în acest răstimp nu apar recăderi, se poate întrerupe administrarea. Nu renunţăm definitiv la tratament, ci continuăm 2—3 ani la rînd cu 1,5 g/zi, timp de 10—15 zile pe lună. Aplicînd această schemă de tratament nu am observat nici un efect secundar (Stănescu şi Dejica, 1977). La bolnavii care fac mai multe pusee acute pe an, tratamentul intermitent nu dă rezultate satisfăcătoare. Din acest motiv prescriem la aceşt bolnavi cure continue de salazopyrin în doză de 1,5 g/zi, care este foarte bine tolerată şi dă rezultate evidente în prevenirea recăderilor. Gray (1973) a administrat neîntrerupt 4—6 g/zi timp de mai mult de un an, fără să observe intoleranţe deosebite, iar Dissanayake şi Truelove (1973) au raportat că în doză de 2 g/zi, salazopyrin-ul se poate administra continuu, nelimitat, fără inconveniente demne de semnalat.

Corticosteroizii sînt folosiţi mai puţin în tratamentul de lungă durată al rectocolitei hemoragice, din cauza inconvenientelor pe care le prezintă (Goligher şi colab., 1968): folosirea dozelor mari, în speranţa reducerii

Scanned with OKEN Scanner

incidenței recidivelor, comportă riscul apariției unor efecte secundare; dozele mici, în schimb, au șanse minime de a preveni recăderile și sînt ineficiente indiferent de derivatul corticoid folosit (Engelhardt și Burger, 1973; Lennard-Jones și colab., 1965 b, 1971; Truelove și Witts, 1959; Truelove, 1974). Astfel, 50 mg cortizon administrat timp de un an nu a reușit să reducă incidența recăderilor comparativ cu persoanele netratate (Truelove și Witts, 1959). O cercetare efectuată pe două loturi de rectocolitici aflați în remisiune a arătat că numărul reactivărilor apărute după 6 luni a fost aproape identic în lotul care primise zilnic 15 mg prednison și în cel tratat cu tablete placebo (Lennard-Jones, și colab., 1965 b).

Controlul periodic, clinic și endoscopic, constituie un mijloc eficient, dar anevoios, pentru prevenirea recăderilor în rectocolita hemoragică. În Clinica a III-a medicală din Cluj bolnavii sînt chemați la control de trei sau patru ori pe an. Cu această ocazie, se notează în fișa de dispensarizare evoluția clinică, datele examenului endoscopic, cît și tratamentul efectuat la domiciliu. Bolnavul este lămurit asupra importanței urmăririi în timp a bolii sale, iar contactul frecvent cu medicul asigură acel climat afectiv atît de necesar pentru cîștigarea încrederii bolnavului în posibilitățile de stăpînire a bolii. Pe fișa medicală se notează starea generală, apetitul, intoleranțele alimentare sesizate între timp, curba ponderală, somnul, diferite acuze subiective, frecvența și aspectul scaunelor, tratamentul urmat și eventualele efecte secundare semnalate. Se fac cîteva examinări de laborator orientative pentru aprecierea evoluției bolii: VSH-ul, hemograma completă, proteinograma. Problema cea mai spinoasă pe care o întîlnim adesea este opoziția bolnavilor față de examenul endoscopic. Acest inconvenient îi face pe unii bolnavi să se sustragă deseori de la controlul periodic.

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

Reușita tratamentului în rectocolita hemoragică presupune, pe lîngă obținerea remisiunii și prevenirea recăderilor evitarea și tratarea complicațiilor generale și locale ale bolii. Prezența complicațiilor îl situează adesea pe bolnav la limita dintre tratamentul medical și cel chirurgical.

În ce privește conduita terapeutică ce urmează să fie urmată, complicațiile și urmările apărute în cursul evoluției rectocolitei hemoragice se pot grupa în: stări care se tratează mai ales prin mijloace conservative, categorie din care fac parte majoritatea complicațiilor generale, și stări, care se pot rezolva numai prin intervenție chirurgicală, cum sînt complicațiile locale.

Complicațiile generale sau sistemice se instalează după mai mulți ani de evoluție a rectocolitei hemoragice, cu o frecvență variabilă de la caz la caz.

Artrita și spondilita se exacerbează în timpul puseelor de activitate și se remit odată cu liniștirea acestora, fapt care sugerează că orice măsură terapeutică vizînd boala de bază va ameliora și manifestările articulare (McEwen, 1968). Experiența clinică arată însă că spondilita face excepție de la afirmația amintită, întrucît tinde să evolueze independent de starea rectocolitei. Cînd se administrează ACTH și corticosteroizi în puseele acute, artrita se ameliorează paralel cu boala de bază, deseori simptoamele articulare liniștindu-se, chiar cînd cele intestinale persistă (Bargen, 1969).

Scanned with OKEN Scanner

În schimb, spondilita nu este influențată de hormonoterapie. După colectomie, artrita dispare aproape totodeauna, însă rareori bolnavul se supune intervenției chirurgicale numai pentru această complicație (Goligher și colab., 1968). Spondilita persistă postoperator la cei mai mulți bolnavi (Daly și Brooke, 1967 ; Fernandez-Herlihy, 1959 ; McEwen, 1968).

Leziunile cutanate se atenuează de obicei odată cu liniștirea puseului rectocolitic (Johnson și Wilson, 1969). In pyoderma gangrenosum, leziune specifică rectocolitei hemoragice, se folosesc unguente cu corticosteroizi (triamcinolon) și subacetat de aluminiu 0,5% (Bargen, 1969). Eritemul nodos, leziunile papulonecrotice, plăcile eritematoase ulcerative și celelalte manifestări de la nivelul pielii se tratează în colaborare cu specialistul dermatolog concomitent cu terapia de fond a rectocolitei.

Manifestările oculare coexistă adesea cu cel puțin una din complicațiile generale, îndeosebi cu cele articulare, cutanate sau cu stomatita aftoasă ulcerativă (Edward și Truelove, 1964 a). Dacă în stadiile incipiente ale rectocolitei, uveita poate fi stăpînită cu ajutorul steroizilor administrați pe cale generală și a midriaticelor aplicate local, eventual în injecții subconjunctivale, în schimb în formele avansate, vechi, uveita evoluează spre orbire, chiar după colectomie (Watkinson, 1968).

Manifestările hepatice sînt în majoritatea cazurilor de tipul inflamației și al infiltrației grase (Eade, 1970 a, 1970 b). În cele mai multe situații acestea se atenuează spontan și nu necesită tratament. În formele cu modificări care evoluează spre fibroză, colectomia poate preveni constituirea cirozei (Eade, 1970 b). Intervenția radicală ameliorează și suferințele hepatice însoțite de colangită (Warren și colab., 1966). Corticosteroizii nu au nici un efect în tratamentul variatelor leziuni hepatice din rectocolita hemoragică (Eade, 1973).

Tromboflebita membrelor inferioare este frecventă, mai ales în puseele acute severe. Ea pune în pericol viața bolnavului prin posibilitatea instalării emboliei pulmonare. Utilizarea anticoagulantelor a fost considerată riscantă, dar observațiile recente infirmă această teamă. La bolnavii la care s-a administrat heparină, nu s-a observat nici agravarea hemoragiei digestive, nici apariția emboliei pulmonare, în timp ce la rectocoliticii cu tromboflebită, care nu fuseseră tratați cu acest anticoagulant, s-au semnalat decese prin această complicație pulmonară (Edwards și Truelove, 1964a ; Goligher și colab., 1968).

Stomatita aftoasă ulcerativă este destul de des întîlnită și ea însoțește de obicei puseele severe de rectocolită hemoragică. Tratamentul local și combaterea durerilor trebuie să fie energice, deoarece aceste leziuni împiedică bolnavul să se alimenteze.

Complicațiile locale ale rectocolitei hemoragice se pot dezvolta în puseul de activitate — cum sînt supurațiile perianorectale, perforația colonului, hemoragiile masive, dilatația acută toxică a colonului — sau pot apărea ca urmare a evoluției cronice — cum sînt pseudopolipoza, stricturile și cancerul (Truelove și Reynell, 1965). Unele dintre acestea reclamă intervenția operatorie mai mult sau mai puțin urgentă, în functie de gravitate. Altele se află la limita dintre tratamentul medical și chirurgical, cum sînt dilatația acută de colon și hemoragiile masive. În fine, pseudopolipoza nu constituie în sine o indicație pentru colectomie, nefiind de fapt, după părerea noastră, o complicație a rectocolitei, ci o manifestare locală a bolii (Stănescu și Dejica, 1973).

Scanned with OKEN Scanner

Perforaţia colonului reclamă adoptarea unei atitudini de maximă urgenţă, întrucît aşa cum am mai arătat, ea este cea mai severă complicaţie din rectocolita hemoragică (De Dombal şi colab., 1965). Se întîlneşte mai frecvent în timpul primului puseu acut, de obicei fulminant, al bolii (Edwards şi Truelove, 1964 a). Din punct de vedere clinic, perforaţia poate debuta ca un accident dramatic sau se poate instala insidios (Bargen, 1961). Diagnosticul precis şi neîntîrziat este prima etapă a succesului terapeutic. Linia actuală a conduitei terapeutice este unică : operaţia radicală (Bert şi colab., 1971 a). S-a demonstrat în mod evident că orice fel de semne suspecte de perforaţie, apărute cu ocazia primului puseu sever al bolii, reclamă intervenţia chirurgicală (De Dombal şi colab., 1965 ; Edwards şi Truelove, 1964 a).

Dilataţia acută toxică a colonului reprezintă o urgenţă medicochirurgicală, „o piatră de încercare a colaborării între chirurg şi internist" (Kummerle, 1966). Asupra metodei terapeutice optime nu există păreri unitare, chiar dacă s-au impus unele principii pe care le-am enunţat anterior (Stănescu şi Dejica, 1975). Se mai susţine şi în prezent că majoritatea bolnavilor care fac dilataţie acută de colon se refac treptat prin mijloace terapeutice nechirurgicale (Bargen, 1969). Astfel, şapte bolnavi din 55 observaţi de Jalan şi colab. 1969 şi şase din 42 urmăriţi de Kirsner şi Norland (1970) au putut fi trataţi medicamentos. Din 29 de bolnavi aflaţi în tratamentul conservator al lui McInerney (1962) 14 au devenit asimptomatici, doi au făcut recăderi, opt au fost ulterior operaţi, iar cinci au decedat.

În ultimii ani, tratamentul radical în dilataţia acută toxică a colonului a cîştigat teren în mod hotărît, întrucît s-a observat că numai rareori aceste cazuri se rezolvă prin tratament medical (Collier şi colab., 1971 ; Goligher şi colab., 1968 ; Judd, 1969 ; Koudahl şi Kristensen, 1975 ; Monath şi colab., 1971). Problema esenţială este alegerea momentului intervenţiei chirurgicale. Se apreciază că, după stabilirea diagnosticului de dilataţie acută, bolnavul trebuie pregătit pentru colectomie, după o reechilibrare preoperatorie susţinută şi judicios controlată (Etala şi Lopez, 1969 ; Hemmati, 1965 ; Judd, 1969 ; Neschis şi colab., 1968 ; Smith şi colab., 1962). Perioada de pregătire cea mai potrivită este de 3—5 zile (Keel şi Akovbiantz, 1968). În statistica lui Jalan şi colab. (1969), operaţia efectuată de urgenţă pentru dilataţie acută de colon la 10 bolnavi a fost urmată de un singur deces. În schimb, temporizarea prelungită a făcut ca, din 11 bolnavi operaţi să decedeze 10 ; din 17 bolnavi la care intervenţia s-a efectuat după regresiunea dilataţiei acute, a sucombat un singur bolnav. Datele publicate în literatura de specialitate, cît şi observaţiile făcute de noi (Stănescu şi Dejica, 1975) demonstrează că operaţia precipitată, precum şi expectativa prelungită agravează prognosticul. Ca o concluzie, reţinem o estimare recentă a mortalităţii operatorii în cazul dilataţiei acute toxice a colonului : 8,7%, cînd nu se produce şi perforaţie intestinală, şi pînă la 51,2% cînd această complicaţie suplimentară agravează tabloul clinic (Binder şi colab., 1974). Pentru aceste motive, mortalitatea după laparotomia de urgenţă practicată pentru dilataţie acută toxică de colon este de numai 15% faţă de 30%, în cazurile în care a fost prelungită expectativa preoperatorie, în favoarea tratamentului medical (Watkinson şi De Dombal, 1968). În prezent, procedeul operator considerat drept cel mai adecvat în dilataţia acută toxică a colonului este colectomia totală cu ileostomie.

Hemoragiile masive apar îndeosebi în rectocolitele care interesează întreg colonul, provocînd denudări întinse ale mucoasei. Frecvenţa lor este redusă. În cele mai multe cazuri, hemoragia severă poate fi oprită prin

Scanned with OKEN Scanner

tratament intensiv cu corticosteroizi, salazopirin şi alte măsuri terapeutice, dintre care nu omitem transfuziile de sînge (Bargen, 1969; Edwards şi Truelove, 1964 a). Rareori se recurge la intervenţia chirurgicală.

Abcesele, fistulele şi stenozele pot avea diferite localizări. Intervenţia chirurgicală în cazul fistulelor este greu practicabilă (Bargen, 1969), iar pentru stenoze se va ţine seama de localizarea şi extinderea procesului. Abcesele se incizează şi se drenează. Leziunile perianale şi perirectale nu pot fi de obicei rezolvate prin măsuri locale. Colectomia este singura modalitate de tratament adecvat, care evită recidivele ulterioare (Goligher şi colab., 1968; Roth, 1964).

Pseudopolipoza, polipii inflamatori sau reacţia polipoidă, cum o denumim noi (Stănescu şi Dejica, 1973), nu trebuie considerată o complicaţie a rectocolitei, ci o modalitate de manifestare locală a bolii, expresia unui fenomen de „supragenerare" sau „regenerare exuberantă". Pseudopolipii se dezvoltă de obicei la bolnavii, care fac forme extinse de rectocolită, sau ei apar în cursul puseelor acute severe. Prezenţa lor nu constituie în sine o indicaţie chirurgicală (Edwards şi Truelove, 1964 a). În ce priveşte colectomia profilactică, noi nu o acceptăm deoarece urmărirea pe o perioadă de peste 10 ani, din punct de vedere clinic, endoscopic şi bioptic, a unei serii de 32 bolnavi prezentînd reacţie polipoidă nu a scos la iveală la nici unul dintre aceştia semne de degenerare malignă (Stănescu şi Dejica, 1973). Ne asociem, astfel, majorităţii autorilor care nu consideră pseudopolipoza o stare precanceroasă.

INDICAŢIILE INTERVENŢIEI CHIRURGICALE

În rectocolita hemoragică tratamentul complicaţiilor necesită o sistematizare aparte deoarece colectomia se practică mult mai frecvent, în ultimul timp, în toată lumea. Varietatea tehnicilor folosite nu constituie obiectul preocupărilor noastre, ele ocupînd un spaţiu extins în tratatele de chirurgie.

Deşi mijloacele terapeutice medicamentoase aduc satisfacţii considerabile în ultimii 10 ani, asigurînd frecvent combaterea rapidă a puseelor acute, cu realizarea unor perioade mai lungi de acalmie, în prezent se apelează din ce în ce mai des la actul operator.

Se apreciază că „cea mai dificilă problemă în tratamentul bolnavilor cu rectocolită hemoragică este selectarea lor pentru chirurgia radicală" (Watkinson şi De Dombal, 1968). Cînd colectomia se efectuează la timp, mortalitatea este scăzută şi prognosticul favorabil, în timp ce realizarea tardivă a operaţiei este ineficientă sau chiar periculoasă (Brooke, 1968; De Dombal şi colab., 1965; 1971; Goligher şi colab., 1967, 1968, 1971 a; Watts, 1970; Zer şi colab., 1972).

Proporţia bolnavilor variază între 14—36% în Anglia (Edwards şi Truelove, 1963 b; Watts şi colab., 1966 d) şi 20% (copii) în Suedia (Ehrenpreis, 1966). Nu posedăm date statistice din alte ţări şi nici de la noi din ţară. Se apreciază că cel puţin 1/5 din rectocolitici necesită într-un anumit stadiu al bolii intervenţie radicală (Avery Jones şi colab., 1968).

Watkinson şi De Dombal (1968) stabilesc patru categorii de indicaţii chirurgicale în rectocolita hemoragică:

— intervenţie de extremă urgenţă: perforaţia colonului, dilataţia toxică acută a colonului, hemoragia masivă, agravarea stării generale.

Scanned with OKEN Scanner

— intervenţie urgentă: eşecul tratamentului medical în timpul puseului acut sever.

— intervenţie electivă: rectocolită cronică invalidantă, complicaţii locale, complicaţii generale (cu excepţia spondilitei şi a cirozei), debilitatea fizică (la copii şi adolescenţi).

— intervenţie profilactică: rectocolită totală sau subtotală, rectocolite cu evoluţie de lungă durată.

Majoritatea acestor indicaţii au fost comentate anterior. Dintre cele mai controversate am discutat numai dilataţia acută toxică a colonului. În cele ce urmează insistăm asupra altor indicaţii frecvent puse în discuţie în ultimii ani.

Eşecul tratamentului medical în puseul acut de rectocolită este greu de apreciat. Bárány şi Lindholmer (1974) demonstrează că se poate evita de multe ori eşecul terapiei medicamentoase în puseele severe, dacă se aplică de la început tratamentul intensiv cu corticosteroizi. Ineficienţa terapeutică trebuie judicios apreciată. Experienţa noastră clinică demonstrează că la mulţi bolnavi se poate obţine remisiunea clinică prin mărirea dozelor şi folosirii asocierilor medicamentoase.

Dacă mulţi autori sînt de acord asupra necesităţii colectomiei la bolnavii cu puseu acut sever şi prelungit la care nu s-a obţinut ameliorarea după epuizarea mijloacelor medicamentoase, momentul indicaţiei este însă dificil de stabilit. Unii autori au propus ca perioada de aşteptare pentru apariţia primelor semne de remisiune să fie între 4 şi 14 zile (Brooke, 1956; Lennard-Jones şi colab., 1965 b). Alţii stabilesc această „perioadă de probă" la 10 zile (Pronày şi colab., 1972). Experienţa clinică a demonstrat că scurtarea tratamentului medical reduce foarte mult mortalitatea în puseele acute severe (Goligher şi colab., 1968). Statisticile comparative efectuate la Colitis Clinic din Leeds sînt elocvente în acest sens (tabelul nr. 25). Astfel, între 1952 şi 1962, media perioadei de timp scursă de la

Tabelul nr. 25

Durata tratamentului preoperator şi mortalitatea la bolnavii aflaţi în puseu acut de rectocolită hemoragică

Perioada urmărită	Nr. bolnavilor în puseu	Tratament preoperator (media)	Mortalitatea (%)	Autorii
1952—1962	124	15,5 zile	11,3	De Dombal şi col.
1964—1966	81	6,2 zile	1,3	Goligher şi col.

internare la intervenţie a fost de 15,5 zile, iar mortalitatea 11,3% (De Dombal şi colab., 1965 a). Între 1964—1966, aceşti indici au fost găsiţi doar de 6,2 zile şi respectiv 1,2% (Goligher şi colab., 1967). Între 1965—1968 media duratei tratamentului medicamentos s-a scurtat, ajungînd de 3—4 zile la 50% din bolnavi (Goligher, 1968). Tratamentul medical în puseele severe nu va trebui să depăşească 4—5 zile la persoanele în vîrstă la care întîrzie să apară remisia (Watkinson şi De Dombal, 1968).

Avantajul efectuării timpurii a colectomiei se reflectă în proporţia scăzută a mortalităţii operatorii şi a mortalităţii în general (tabelul nr. 26). Astfel, între 1952—1963 numărul rectocolitelor în puseu înregistrate la

Scanned with OKEN Scanner

Colitis Clinic din Leeds era de 124, mortalitatea postoperatorie 20%, iar mortalitatea generală 11,3%. Între 1964—1969 scurtarea duratei tratamentului medical s-a reflectat în faptul că, din 134 de bolnavi au sucombat după operaţie numai 7,0%, iar mortalitatea generală a scăzut la 4,5% (De Dombal, 1971).

Flatmark şi colab. (1975) au semnalat la rîndul lor că rezultatele colectomiei în rectocolita hemoragică sînt favorabile cînd operaţia se

Tabelul nr. 26

Mortalitatea operatorie şi generală la bolnavii aflaţi în puseu acut rectocolită hemoragică între 1952 şi 1969 (De Dombal, 1971)

Perioada urmărită	Nr. bolnavi în puseu	Mortalitatea operatorie (%)	Mortalitatea generală (%)
1952—1963	124	20	11,3
1964—1969	134	7	4,5

efectuează timpuriu. Astfel, prin colectomie în timp util autorii norvegieni au redus de 20 de ori mortalitatea în perioada 1967—1974 faţă de 1959—1967, la bolnavii cu rectocolită hemoragică deosebit de severă (forme fulminante, complicate cu dilataţie acută toxică de colon) (tabelul nr. 27).

Tabelul nr. 27

Mortalitatea la bolnavii cu dilataţie acută toxică a colonului şi, respectiv, formă fulminantă a rectocolitei hemoragice (Flatmark şi colab., 1975)

Boala	Perioada 1959—1967			Perioada 1967—1974		
	Nr. bolnavi	Nr. decese	Mortalitatea (%)	Nr. bolnavi	Nr. decese	Mortalitatea (%)
Dilataţie acută toxică a colonului	6	2	33,3	21	0	0
Forma fulminantă a RCH	12	2	16,6	58	1	1,7
Total	18	4	22,2	79	1	1,2

Ca o concluzie, de cînd se practică colectomia în timp util la bolnavi judicios selectaţi şi în condiţiile actuale ale chirurgiei şi terapiei intensive, mortalitatea în rectocolita hemoragică a scăzut semnificativ în toate secţiile de specialitate, care adoptă această atitudine (Aylett, 1966; Daly şi Brooke, 1967; Flatmark şi colab., 1969; Frey şi Weaver, 1972; Goligher şi colab., 1970; Mungas şi colab., 1976; Rhodes şi Kirsner, 1965; Watts şi colab., 1966 d).

Evoluţia cronică invalidantă constituie deseori o indicaţie pentru colectomie. Un bolnav cu rectocolită veche, care evoluează cu pusee severe, prelungite şi repetate la intervale scurte, sau care evoluează cronic, continuu, pierde din greutate în mod considerabil, se emaciază, prezintă modificări

Scanned with OKEN Scanner

endoscopice şi radiologice avansate şi multiple complicaţii locale sau generale. La aceşti bolnavi, intervenţia chirurgicală reprezintă singura şansă de reabilitare, uneori surprinzător de rapidă (Watkinson şi De Dombal, 1968).

Debilitatea fizică la copii şi adolescenţi constituie de asemenea o indicaţie operatorie, deoarece se adaugă riscul unei evoluţii ulterioare severe a bolii şi posibilitatea degenerării maligne, mai frecvente decît la adult. La copii, rectocolita prezintă o evoluţie clinică mai severă, ceea ce explică şi frecvenţa cu care se practică colectomia la această vîrstă. În observaţiile lui Hanley şi Ray (1968), copiii au fost supuşi colectomiei într-un procent de 40% faţă de 25% la adulţi. Autorii explică această diferenţă prin incidenţa mai mare a rectocolitelor fulminante la copii, prin răspunsul slab la tratamentul medical şi adesea prin întîrzierea cu care se pune diagnosticul. Alte statistici menţionează că operaţia se impune la copiii cu rectocolită foarte severă, care prezintă o invaliditate totală timp de un an sau parţială timp de cinci ani (Ehrenpreis, 1966; Fonkalsrud şi colab., 1968; Frey şi Weaver, 1972).

Rectocolita extinsă comportă aproape întotdeauna riscul apariţiei complicaţiilor locale şi generale, precum şi tendinţa de a evolua în pusee fulminante dese (Watts, 1970). Pancolita justifică intervenţia chirurgicală profilactică, întrucît s-a constatat că cei mai mulţi bolnavi, care ajung în stare de urgenţă pe masa de operaţie, prezintă forme de rectocolită cu interesare totală sau subtotală a colonului (Watkinson şi De Dombal, 1968). Mortalitatea în rectocolitele extinse este de 2,7% pe an, proporţia cea mai ridicată fiind înregistrată la bolnavii trataţi medical (Watts şi colab., 1966 b). După 25 de ani de evoluţie a bolii, numai 5% din bolnavii cu pancolită operaţi profilactic nu beneficiază de reabilitare corespunzătoare, în timp ce 50% din bolnavii supuşi tratamentului conservator suferă în continuare (De Dombal, 1971).

Aşa cum am văzut în capitolul 3, rectocolitele care evoluează peste 10 ani constituie un teren favorabil pentru dezvoltarea cancerului de colon, îndeosebi la bolnavii la care se aglomerează mai mulţi factori de risc (leziuni extinse, pusee severe etc.). De aceea se insistă asupra colectomiei profilactice la această categorie de bolnavi (Avery Jones şi colab., 1968; De Dombal şi colab., 1966; Goligher şi colab., 1968, 1971 b; Hinton, 1966; Paulson, 1969).

Rectocolita hemoragică la vîrstnici pune probleme aparte de conduită terapeutică. Tratamentul medical este de cele mai multe ori ineficient, încît colectomia este atitudinea terapeutică de preferat. Trebuie să ţinem seama de mortalitatea mai ridicată la bătrîni decît la alte vîrste (Toghill şi Benton, 1973; Watkinson şi De Dombal, 1968). Obiectul indicaţiei profilactice îl fac cu deosebire bolnavii peste vîrsta de 60 de ani şi care prezintă pancolită, deoarece complicaţiile locale, îndeosebi perforaţia, apar mai frecvent la această categorie. Mortalitatea anuală la bolnavii vîrstnici este de 11,1% faţă de 2,7% la rectocolitici care fac pusee severe (Goligher, 1968). În condiţiile morbidităţii de la noi, observăm la persoanele în vîrstă mai ales rectocolite localizate, de obicei terminale, care ridică mai mult probleme de diagnostic diferenţial cu unele rectite paraneoplazice.

Ca o concluzie la capitolul de tratament, în tabelul nr. 28 sînt sintetizate mijloacele terapeutice folosite de noi în tratamentul variatelor stadii clinicoevolutive ale rectocolitei hemoragice (Stănescu şi Dejica, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 28

Indicaţiile terapeutice în rectocolita hemoragică (Stănescu şi Dejica, 1972)(± Indicaţie electivă)

Stadiul clinic	Internare în spital	Reechilibrare hidroelectrolitică, transfuzii	Antibiotice cu spectru larg (parenteral !)	ACTH, hidrocortizon	Corticosteroizi oral	Salazopyrin	Tratament local (hidrocortizon + salazopyrin)	Imunodepresive (Imuran, leukeran)	Piretoterapie	Colectomie
Puseu acut sever	++	+	+	−	−	−	−	−	−	±
Puseu acut moderat	+	+	+	+	+	+	+	±	+	±
Puseu acut uşor	±	−	±	−	±	+	+	+	+	−
Evoluţie cronică continuă	±	−	±	−	±	+	+	+	+	±
Remisiune (prevenirea puseelor)	−	+	−	−	+	+	−	−	−	−
Complicaţii sistemice	±	±	±	±	±	±	−	±	−	±
Complicaţii locale	+	−	+	+	+	+	−	−	−	+

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Aas J., Huizenga K. A., Newcomer A. D., Scand. J. Gastroenterol., 1972, *7*, 299.
Acheson E. D., Quart. J. Med., 1960, *29*, 489.
Acheson E. D., Truelove S. C., Brit. med. J., 1961, *2*, 929.
Alarcon-Segovia D., Herskovic T., Dearing W. H., Bartholomew L. G., Gut, 1965, *6*, 39.
Almy T. P., Lewis C. M., Gastroenterology, 1963, *45*, 515.
Almy T. P., Sherlock P., Gastroenterology, 1966, *51*, 757.
Ammann A. J., Hong R. J., Lab. clin. Med., 1969, *74*, 846.
Anderson J. R., Buchanan W. W., Goudie R. B., *Autoimmunity. Clinical and Experimental*, Charles C. Thomas Publs, Springfield, Ill., 1967, p. 33.
Anderson B., Blomgren H., Cell Immunol., 1971, *2*, 411.
Andreoiu C., Bidulescu Tr., Milicescu Șt., Andreoiu C. C., Chirurgia, 1965, *14*, 33.
Angela M., Banche F., di Nola G., *Moderni aspetti della terapia della colite ulcerosa (Rassegna sintetica, ricerche personali, indice bibliografico)*, Omnia Medica, Pisa, 1953, p. 158.
Arden Jones R., Proc. roy. Soc. Med., 1969, *62*, 499.
Asherson G. L., Broberger O., Brit. med. J., 1961, *1*, 1429.
Asherson G. L., Holborow E. J., Immunology, 1966, *10*, 161.
Asherson G. L., Progr. Allergy, 1968, *12*, 192.
Asquith P., Kraft S. C., Rothberg R. M. Gastroenterology, 1972, *62*, 718.
Avery Jones F., Lennard-Jones J. E., Hinton J. M., Reeves W. G., Brit. med. J., 1966, *1*, 1418.
Avery Jones F., Gummer J. W. P., Lennard-Jones J. E., *Clinical Gastroenterology*, 2nd Ed,. Blackwell Sci. Publ., Oxford & Edinburgh, 1968, p. 621, 631 și 643.
Aylett S. O., Brit. med. J., 1966, *1*, 1001.
Baklien K., Brandtzaeg P., Scand. J. Immunol., 1973, *2*, 440.
Baklien K., Brandtzaeg P., Clin. exp. Immunol., 1975, *22*, 197.
Ballard J., Shiner M., Lancet, 1974, *1*, 1014.
Ban A., Stănescu L., Badea G., Med. Int., 1967, *19*, 1261.
Banks B. M., Korelitz B. I., Zetzel L., Gastroenterology, 1957, *32*, 983.
Bárány F., Minerva Med., 1969, *9*, 129.
Bárány F., Lindholmer B., Rendic. Gastroenterol., 1974, *6*, 174.
Barbiano di Belgiojoso G., Cirla A. M., Acta gastroenterol. belg., 1968, *31*, 483.
Bargen J. A., Kennedy R. L. J., Postgrad. Med., 1955, *17*, 127.
Bargen J. A., Gage R. P., Gastroenterology, 1960, *39*, 385.
Bargen J. A., *Colitis, Chronic Ulcerative*, în : *Current Therapy*, Ed. by Conn H. F., W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1961, p. 219.
Bargen J. A., Gastroenterology, 1966, *51*, 806.
Bargen J. A., *Chronic Ulcerative Colitis. A Lifelong Study*. Ch. C. Thomas Publ., Springfield, Ill., 1969, p. 21, 36 și 73.
Baron J. H., Connell A. M., Kanaghinis T. G., Lennard-Jones J. E., Avery Jones, F., Lancet, 1963, *1*, 441.
Baron J. H., Connell A. M., Lennard-Jones J. E., Brit. med. J., 1964, *1*, 89.
Bárta K., Benysek L., Rotrekl B., Gastroenterologia, 1964, *102*, 16.
Beal R. W., Skyring A. P., McRae J., Firkin B. G., Med. Res., 1961, *1*, 7.
Beal R. W., Skyring A. P., McRae J., Firkin B. G., Gastroenterology, 1970, *58*, 875.
Bean R. H. D., Med. J. Australia, 1962, *2*, 592.
Bean R. H. D., Brit. med. J., 1966, *1*, 1081 (a).
Bean R. H. D., Brit. med. J., 1966, *2*, 361 (b).
Beck J. S., Mayo Clin. Proc., 1969, *44*, 600.
Bendixen G., Scand. J. Gastroenterol., 1967, *2*, 214.
Bendixen G., Jarnum S., Soltoft J., Westergaard H., Weeke B., Yssing, M., Scand. J. Gastroenterol., 1968, *3*, 481.

Scanned with OKEN Scanner

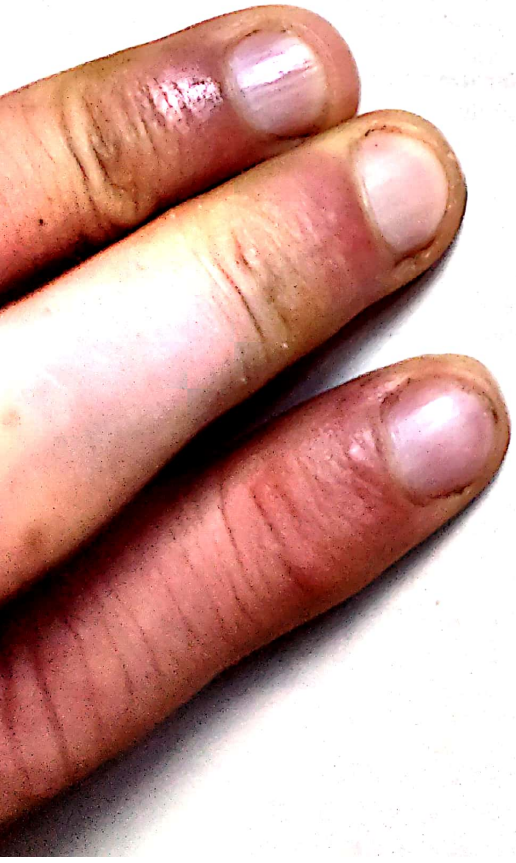
Bendixen G., Gut, *10*, 631.
Bendixen G., Soborg M., Danish med. Bull., 1969, *16*, 1.
Bendixen G., Goltermann N., Jarnum S., Jensen K. B., Weeke B., Westergaard, H., Scand. J. Gastroenterol., 1970, *5*, 433.
Bendixen G., Schw. med. Wschr., 1971, *100*, 698.
Benedict A. A., Nature, 1965, *206*, 1368.
Bennet J. R., Postgrad. Med. J., 1972, *48*, 440.
Bercovitz A. T., Sommers S. C., Arch. Int. Med., 1966, *117*, 504.
Bernier J. J., Lambling A., Cornelis W., Bull. Soc. Méd. Hôp. (Paris), 1960, *28*, 1129.
Bernier J. J., Terris G., Soc. méd. Hôp. (Paris), 1965, *116*, 127.
Bernier J. J., Concours Méd., 1968, *90*, 1983.
Bernier, J. J., Actual. hépato-gastroentérol., 1968, *4*, A 257 (a).
Bert J.-M., Balmes J.-L., Cayrol B., Favier C., Arch. Mal. App. Dig., 1971, *60*, 39.
Bert J.-M., Balmes J.-L., Bruere-Dawson L.-A., Dhivert J.-C., Cayrol B., Rev. Méd., 1971, *12*, 1083 (a).
Berthaux P., Méd. Int., 1969, *4*, 617.
Bertrand J., Ph. Cah. Méd., 1972, *13*, 139.
Bicks R. O., Kirsner J. B., Palmer W. L., Gastroenterology, 1959, *37*, 256 (a).
Bicks R. O., Kirsner J. B., Palmer W. L., Gastroenterology, 1959, *37*, 263 (b).
Bicks R. O., Amer. Gastroenterol. Ass., Bal Harbour, Florida, May, 1971.
Billinghurst J. R., Welchman J. M., Brit. med. J., 1966, *1*, 211.
Billson F. A., De Dombal F. T., Watkinson G., Goligher J. C., Gut, 1967, *8*, 102.
Binder S. D., Patterson J. F., Glotzer D. J., Gastroenterology, 1974, *66*, 909.
Binder V., Weeke B., Olsen J. H., Anthonisen P., Riis P., Scand. J. Gastroenterol., 1966, *1*, 49.
Binder V., Hvidberg E., Gut, 1967, *8*, 24.
Binder V., Scand. J. Gastroenterol., 1970, *5*, 485 (a).
Binder V., Scand. J. Gastroenterol., 1970, *5*, 707 (b).
Binder V., Bonnevie O., Gertz T. C., Krasilnikoff P. A., Vestermark S., Riis P., Ugeskr. Laeger., 1972, *134*, 2629.
Blackburn C. R. B., Aust. Ann. Med., 1965, *14*, 270.
Bloom B. R., Bennett B., Science, 1966, *153*, 80.
Bockus H. L., Roth J. L. A., Buchman E., Kalser M., Staub W. R., Finkelstein A., Valdes-Dapena A., Gastroenterologia, 1956, *86*, 549.
Boddington M. M., Truelove S. C., Brit. med. J., 1956, *1*, 1318.
Boicescu L., *Contribuţii la studiul anatomo-clinic al rectocolitei ulcero-hemoragice*. Teză de doctorat, IMF Bucureşti, 1969.
Bonnevie O., Riis P., Anthonisen P., Scand. J. Gastroenterol., 1968, *3*, 432.
Borel Y., Schwartz R. S., J. Immunol., 1964, *92*, 754.
Bowen G. E., Kirsner J. B., Med. clin. north Amer., 1965, *49*, 17.
Bowen G. E., Irons G. V., Rhodes J. B., Kirsner J. B., J.A.M.A., 1966, *195*, 460.
Brandtzaeg P., J. Immunol., 1974, *112*, 1553 (a).
Brandtzaeg P., Immunology, 1974, *26*, 1101 (b).
Brandtzaeg P., *Characteristics of SC-Ig complexes formed in vitro*, în : *Internat. Symp. on the Immunoglobulin A System* (Mestecky J. & Lawton A. R., Eds.), Plenum Publ. Corp., New York, 1974, p. 87.
Brandtzaeg P., Baklien K., Acta path. microbiol. scand., Sect. A, Suppl., 248, 1974, p. 43.
Brandtzaeg P., Baklien K., Fausa O., Hoel P. S., Gastroenterology, 1974, *66*, 1123.
Brassine A., Radermecker M., Acta gastroenterol. belg., 1969, *32*, 347.
Bregman E., Kirsner J. B., J. Lab. clin. Med., 1960, *56*, 795.
Bregman E., Kirsner J. B., Proc. Soc. Biol. Med. (N.Y.), 1965, *118*, 727.
Broberger O., Perlmann P., J. exp. Med., 1959, *110*, 657.
Broberger O., *Immunological Studies in Chronic Ulcerative Colitis*, Thesis, Göteborg, 1962.
Broberger O., Perlmann P., J. exp. Med., 1962, *115*, 13.
Broberger O., Perlmann P., J. exp. Med., 1963, *117*, 705.
Broberger O., Gastroenterology, 1964, *47*, 229.
Broberger O., Lagercrantz R., *Ulcerative colitis in childhood and adolescence*, în : *Advances in Pediatrics*, Ed. by Levine S. Z., Year Book Med. Publ. Inc., 1966, vol. 14, p. 9.
Brombart M., Acta chir. belg., 1971, *70*, 575.
Brooke B. N., Lancet, 1956, *2*, 1175.
Brooke B. N., Dis. Colon & Rect., 1968, *11*, 85.
Brooke B. N., Dykes P. W., Walker F. C., Postgrad. Med. J., 1961, *37*, 245.
Brooke B. N., Sampson P. A., Lancet, 1964, *2*, 1272.
Brooke B. N., Dis. Colon & Rect., 1968, *11*, 85.
Brown Ch. H., Achkar E., Amer. J. Gastroenterol., 1970, *54*, 363.

Scanned with OKEN Scanner

Brown W. R., Newcomb R. W., Ishizaka K., J. clin. Invest., 1970, *49*, 1374.
Bucaille M., Bull. Un. Méd. Lat., 1964, *33*, 51.
Buchnan W. W., Irvine W. J., Clin. exp. Immunol., 1967, *2*, Suppl. 2, 705.
Bull D. M., Ignaczak T. F., Gastroenterology, 1973, *64*, 43.
Burch P. R. J., Postgrad. Med. J., 1964, *40*, 151.
Burch P. R. J., J. theoret. Biol., 1966, *12*, 397.
Burch P. R. J., De Dombal F. T., Watkinson G., Gut, 1969, *10*, 277.
Cady A. B., Rhodes J. B., Littman A., Crane R. K., J. lab. clin. Med., 1967, *70*, 279.
Calabresi P., Edwards E. A., Schilling R. F., J. clin. Invest., 1959, *38*, 2091.
Calabresi P., Thayer W. R. Jr., Spiro H. M., J. clin. Invest., 1961, *40*, 2126.
Caprilli R., Badalamenti G., De Santis R., Il Policlinico, 1966, *73*, 349.
Chabanon R., Ann. gastroentérol. Répatol., 1972, *8*, 239.
Chaudhary N. A., Truelove S. C., Quart. J. Med., 1962, *31*, 307.
Chodirker W. B., Tomasi T. B. Jr., Science, 1963, *142*, 1080.
Cohen I. R., Norins L. C., J. clin. Invest., 1968, *47*, 1053.
Cohn E. M., Copit P., Tumen H. J., Gastroenterology, 1956, *30*, 950.
Collier R. L., Wylie J. H. Jr., Gomez J., Amer. J. Surg., 1971, *121*, 283.
Cooke E. M., J. Path. Bact., 1967, *94*, 439.
Cooke E. M., J. Path. Bact., 1968, *95*, 101.
Cooke E. M., Filipe N. I., Dawson I. M. P., J. path. Bact., 1968, *96*, 125.
Cooke E. M., Gut, 1969, *10*, 565.
Cooke W. T., Fielding, J. F., Gut, 1970, *11*, 921.
Coons A. H., *Fluorescent antibody methods*, în : *General Cytochemical Methods* (Danielii J. F., Ed.), Academic Press, New York, 1958, p. 399.
Coulson A. S., Chalmers D. G., Lancet, 1964, 1, 468.
Crabbé P. A., Carbonara A. O., Heremans J. F., Lab. Invest., 1965, *14*, 235.
Crabbé P. A., *Signification du tissu lymphoïde des muqueuses digestives*, Ed. Arscia, Bruxelles et Maloine, 1967, p. 90, 69 şi 104.
Crabbé P. A., Presse méd., 1968, *76*, 1734.
Crespon B., Housset P., Debray Ch., Ann. gastroentérol. hépatol., 1973, *9*, 529.
Curry C. R., Qui P. G., New Engl. J. Med., 1971, *285*, 1221.
Curtius W., Z. Gastroenterol., 1970, *8*, 272.
Daly D. W., Brooke B. N., Lancet, 1967, *2*, 62.
Daneman H. A., Texter E. C., Chejfec G., Barborka C. J., Proc. Internat. Congr. Gastroenterol., Leyden, 1960, p. 11.
Darnaud Ch., Voisin R., Bull. Un. Méd. Lat., 1966, *35*, 147.
Davidson L., Brit. med. J., 1961, 2, 1358.
Dawson I. M. P., Pryse-Davies J., Brit. J. Surg., 1959, *47*, 113.
Dearing W. H., McGuckin W. F., Elveback L. R., Gastroenterology, 1969, *56*, 295.
De Dombal F. T., Watts J. McK., Watkinson G., Goligher J. C., Proc. roy. Soc. Med., 1965, *58*, 713.
De Dombal F. T., Watts J. McK., Watkinson G., Goligher J. C., Proc. roy. Soc. Med., 1965, *58*, 711 (a).
De Dombal F. T., Watts J. McK., Watkinson G., Goligher J. C., Brit. med. J., 1966, *1*, 1442 (a).
De Dombal F. T., Watts J. McK., Watkinson G., Goligher J. C., Dis. Colon. & Rect., 1966, *9*, 201 (b).
De Dombal F. T., Goldie W., Watts J. McK., Goligher J. C., Scand. J. Gastroenterol., 1966, *1*, 220 (c).
De Dombal F. T., Gut, 1967, *8*, 482.
De Dombal F. T., Gut, 1968, *9*, 144.
De Dombal F. T., Gefen N., Darnborough A., Watkinson G., Goligher J. C., Gut, 1968, *9*, 157.
De Dombal F. T., Burch P. R. J., Watkinson G., Gut, 1969, *10*, 270.
De Dombal F. T., Gut, 1969, *10*, 491.
De Dombal F. T., Acta chir. belg., 1971, *70*, 549.
Deeb E. N., Natsios G. A., Amer. J. Hosp. Pharm., 1971, *28*, 764.
Dejica D., Tănăsescu R., Munteanu P., *Anticorpii anticolon în rectocolita hemoragică. Cercetări de histoimunofluorescență*. Comunic. Inst. Cercet. Med., Acad. R. S. România, Filiala Cluj, 8.V.1969.
Dejica D., *Imunoglobulinele mucoasei rectale în rectocolita hemoragică*. Comunic. Inst. Sănăt. Publ. Cercet. Med., Cluj, 4.II.1971 (a).
Dejica D., *Cercetări histoimmunologice în rectocolita hemoragică*. Comunic. Comisia Imunol. Acad. St. Med., București, 5.V.1971 (b).

Scanned with OKEN Scanner

ZEROMSKI J., PERLMANN P., LAGERCRANTZ R., HAMMARSTRÖM S., GUSTAFSSON B. E., Clin. exp. Immunol., 1970, *7*, 469.
ZETZEL L., ATIN H. L., Amer. J. dig. Dis., 1958, *3*, 916.
ZETZEL L., New Engl. J. Med., 1964, *271*, 891.
ZWEIBAUM A., HALPERN B., ORIOL-PALOU R., VEYRE C., C.R. Acad. Sci., Paris, 1966, *262*, 2108.
ZWEIBAUM A., ORIOL-PALOU R., HALPERN B., Ann. Inst. Pasteur, 1968, *115*, 789.
ZWEIBAUM A., LAZAR P., C.R. Acad. Sci. Paris, 1969, *268*, 1893.
ZWEIBAUM A., STEUDLER V., Nature, 1969, *223*, 84 (a).
ZWEIBAUM A., STEUDLER V., Ann. Inst. Pasteur, 1969, *117*, 839 (b).
ZWEIBAUM A., BOUHOU E., Ann. Inst. Pasteur, 1970, *118*, 547 (a).
ZWEIBAUM A., BOUHOU E., C.R. Acad. Sci. Paris, 1970, *271*, 2444 (b).
ZWEIBAUM A. Presse méd., 1970, *78*, 848.
ZWEIBAUM A., BOUHOU E., C.R. Acad. Sci. Paris, 1971, *272*, 2273.
YOUNG A., Actual. hépato-gastroentérol., 1968, *4*, A 217.



Scanned with OKEN Scanner

HAEMORRHAGIC RECTOCOLITIS

SUMMARY

INTRODUCTION

Haemorrhagic rectocolitis forms part, next to Crohn's disease, of the group of inflammatory diseases of the intestine, considered unspecific, although "essential" seems more adequate for differentiating them from those with a known or demonstrable etiopathogenesis.

Haemorrhagic rectocolitis has been more clearly outlined as a separate entity only some fourty years ago. At first the disease was listed from the nosologic viewpoint among the group of "severe colitis", then the term of ulcerous colitis was adopted but is now exclusively used in the Anglo-Saxon-speaking countries. We do nót consider this term as sufficiently specific since not all diseases of the large intestine with ulcerations form part of this nosologic entity, and haemorrhagic rectocolitis may sometimes exhibit during long periods no evident ulcerations visible on endoscopic examination. Constant and characteristic are haemorrhage and involvement of the rectum (the disease may sometimes be limited to the latter). For this reason we have adopted the term of haemorrhagic rectocolitis, recommended and argumented by Rachet. For the clinician it is relevant to express the symptom (haemorrhage) and location (rectocolon) rather than the frequently inapparent morphologic substrate (ulceation).

CHAPTER 1

PATHOLOGY

Gross examination of the lesions of he large intestine may be performed on operative resection specimens or at necropsy. The intestinal wall is as a rule shortened and the colon reduced to a simple tube with a narrow lumen and without haustra. In general the tunica muscularis is not affected by the inflammatory process. Strictures are rare and often reversible. At the opposite pole, dilatation of the colon occurs, especially of the transverse and descending colon, which is the site of particularly severe complications — acute toxic dilatation of the colon or toxic megacolon.

The mucosa alterations differ in the acute and subacute phases and in the chronic forms of the disease. At the beginning of the *acute phase*, congestion of the mucosa in the absence of net ulcerations is impressive. Friability of the mucosa is constant and characteristic. Although pseudopolyps characterize haemorrhagic rectocolitis they are not frequent, but

Scanned with OKEN Scanner

are a mode of expression of the disease, of "supraregeneration" or the "exuberant regeneration" process; hence, we prefer the term of polyploid reaction to that of pseudopolyposis. In the *subacute phase* ulcerations coexist with reparatory processes of the mucosa. The pseudopolyps do not have a haemorrhagic aspect as in the acute phase, but the colour of an almost normal mucosa whose friability is less accentuated. In the *chronic stage* the lesions are extensive and regeneration incomplete, the mucosa thinner and atrophic.

The lesions of the colon mucosa in haemorrhagic rectocolitis exhibit certain particularities: (1) several segments of the large intestine are affected, the rectum and sigmoid being almost constantly involved; (2) the intensity of the lesions varies at different levels; (3) inflammation is continuous; (4) the lesions are not clearly outlined, the inflammation gradually tapering off towards the normal mucosa.

Microscopically, the features characterizing haemorrhagic rectocolitis may be summarized as follows: (1) diffuse inflammatory process limited to the mucosa (glandular epithelium and surface, glandular lumen, lamina propria) and the upper portion of the submucosa; (2) polymorphous histologic lesions; (3) as a rule lesions which are not specific.

In the *acute* or active phase of the disease, one of the most evident alterations is dilatation and congestion of the capillary vessels in the mucosa and submucosa and bleeding of the mucosa. To these lesions may be added necrosis of the epithelial cells and depletion of the goblet cells. Granulocytic infiltration of the lamina propria is considered as a mark of active rectocolitis. The earliest lesions develop in the fundus of the Lieberkühn crypts: neutrophils cross the outer epithelial cell layer and accumulate in the lumen of the glandular crypts together with red blood cells, eosinophils, serum and mucus, forming the so-called cryptic abscesses, characteristic (but not pathognomonic) of haemorrhagic rectocolitis. We do not believe, however, that a diagnosis of haemorrhagic rectocolitis can be established only on the basis of the presence of these crypt abscesses, although more frequently encountered and in greater numbers in this disease than in other colopathies. The crypt abscesses are an essential factor in the development of deep ulcerations and pseudopoylps. The ulcerations may be extensive, irregular, rarely smooth. Necrotic tissue coexists with intensely vascularized and friable granulation tissue. The inflammatory and ulcerative process only affects the muscularis propria in acute toxic dilatation of the colon. In the acute fulminating forms the inflammatory process is transmural. Eosinophilic infiltration is to be found in 50—80% of the rectocolitis cases during an attack, but becomes attenuated up to disappearance under hormonal treatment and in remission.

The number of mast cells is unusually great in the lamina propria, submucosa and even muscularis propria, the number of these cells being correlated with the evolutive stage of the disease. Degranulation of the mast cells is a common feature in rectocolitis and is implicated in the production of haemorrhage and ulcerations by the release of histamine, heparin, etc.

The *subacute* (or semiactive) phase precedes exacerbation or remission. The cellular infiltrate in the mucosa is less marked than during the acute phase. The number of neutrophils exceeds that of lymphoplasmacytes. Destructive lesions coexist with reparatory ones. Epithelization is characterized by the presence of flat, broad cells deriving from the adjacent,

Scanned with OKEN Scanner

intact glandular crypts. Haemorrhage is rare and the submucosa and muscularis mucosae are as a rule intact.

In the *inactive* phase the mucosa is intact but the architecture perturbed; few, unequal, deformed dilacerated and agglomerated glands may be seen. The goblet cells may be more numerous than in the normal mucosa, insuring a rich production of mucus. The lymphoplasmacytic infiltrate decreases up to disappearance and numerous hyperplastic lymphoid follicles make their appearance giving to the mucosa a granular endoscopic aspect. In patients with prolonged remission, especially after mild and rare attacks, the architecture of the mucosa is normal, without cellular infiltrates.

In *chronic* rectocolitis the intensity of the alterations depends upon the gravity of the attacks. The mucosa is thinner, atrophic with flat cells and contiguous with the epithelium. Repopulation with goblet cells only takes place partially. In the lamina propria there is an excess of lymphocytes, plasma cells, eosinophils, but neutrophils may be absent. The submucosa often has a normal aspect. Metaplasia of the Paneth cells at the bottom of the glandular crypts is indicative of a prolonged evolution of the disease. Multiplication of the glandular cells is often noted in Meissner's nervous plexus. The presence of vascular congestion and crypt abscesses denotes an acute attack in the course of a chronic rectocolitis: therefore, theoretically, a "pure" acute stage should only be considered as the first attack of the disease.

One of the particularities of haemorrhagic rectocolitis is the relative absence of fibrosis, the foremost trait being exudative inflammation. Collagen amounts increase in the superficial layer of the mucosa, especially in the rectum, but are never excessive even in the severe, prolonged forms of the disease.

The initial lesions in haemorrhagic rectocolitis studied in the electron microscope showed: degeneration of the reticulin fibers that form the basement membrane, multiplication and dilatation of the capillaries, lymphoplasmacytic infiltration of the lamina propria (especially perivascular), fragmentation of the nuclei and necrobiosis of the epithelial cells.

Cancer developing in patients with rectocolitis has three pathomorphologic characteristics: (1) multiple localizations are found in 25% of cases; (2) the gross aspect may be polypoid, ulcerated or stenozing, reduced in volume, with a surrounding atrophic mucosa; (3) histologically, the tumour is less differentiated and has an intensely secretory aspect, conferring upon it its high malignancy. The precancerous alterations in rectocolitis appear in the atrophic mucosa, with pseudostratification of the glandular columnar epithelium, atypical cellular aspects, large hyperchrome nuclei with an intense mitotic activity.

CHAPTER 2

ETIOPATHOGENESIS

Without granting anyone of the pathogenetic theories emitted so far a prevalent role, we consider that they include most of the agents which contribute to the onset and development of the disease: genetic, infectious, enzymatic, psychosomatic and immunologic.

Scanned with OKEN Scanner

The appearance of haemorragic rectocolitis cannot be attributed to anyone of these factors alone, since separately they cannot induce lesions of the colonic mucosa. Many arguments supporting the interrelation of the different factors have decided us to accept the concept of a multifactorial pathogenesis.

The genetic factor interferes in the so called susceptibility of certain subjects for the disease. The genetic predisposition reflected in the individual tissular reactivity explains the predominance of the disease in young people, the clinical-evolutive variants (from the mildest to the most severe forms), the prevalence of the disease in certain populational groups etc. The geographical peculiarities of the incidence and severity of disease might be explained by the influence of environmental conditions, of the mode of life and of the food, on the genetic background and on the psychosomatic features. Thus haemorragic rectocolitis is one of the diseases which appear in the countries with a high economic standard (USA, the Scandinavian countries, England, a.o.).

The psychosomatic and immunologic factors interfere in the pathogenesis as inborn genetic features. Hence it may be assumed that the alteration of immune tolerance which plays an essential etiologic role is inherited as a defect which manifests itself in certain conditions (enterotropic infections, stress, etc.).

The infectious, immunologic and enzymatic factors are involved in the onset of the first lesions and in the occurrence of relapses. The genetic predisposition and the psychosomatic disorders may be considered as contributing factors, while infection and enzymatic aggressions are maintaining factors. Their interrelation is mediated by the immunologic mechanisms which are the most directly involved in the induction of colitic lesions.

Many arguments support the interference of immunologic type effector mechanisms in the pathogenesis of haemorragic rectocolitis.

The sequence of events with an immunologic substrate is started by two basic phenomena : the breaking of the intestinal mucosa barrier and the alteration of immune tolerance. These disturbances might be caused by the aggression of certain endointestinal bacteria in the course of undetected and apparently unsignificant infections of the digestive tract. The penetration of bacterial antigens in the circulation induces an immune response manifested by the appearance of the corresponding antibodies which — owing to the common antigenic substrate of certain enteral bacteria and of the colonic mucosa — have an anticolic activity. The process is started by the endotoxins of Gram-negative bacteria which are strongly antigenic and develop an adjuvant function. On the other hand, the penetration in the blood of lipopolysaccharidelike bacterial antigens causes a strong sensitization of the lymphocytes interfering in the delayed hypersensitivity. In our opinion the involvement of the intestinal bacterial flora in this sequence of immune reactions is due to the impairment of the "filter" function of the digestive mucosa as a consequence of secretory IgA deficiency. The secretory immune system of the mucosa plays an important role in the blocking of the food and bacterial antigens. A secretory IgA deficiency, even if moderate and allergic and auto-immune reactions. The complete destruction of the secretory IgA ("the first line of mucosal defence") by the endointestinal bacteria is compensated by the generation of an immune response with IgG type antibodies ("the second

Scanned with OKEN Scanner

line of mucosal defence"). The stimulation is mainly achieved by the anaerobe bacteria. The initially protective activity of these IgG type antibodies subsequently becomes noxious (vide infra).

Which are the immune mechanisme inducing the hemorrhagic and ulcerative lesions of the colonic mucosa? By humoral (colon antibodies) or cellular immunity (sensitized lymphocytes) or by antigen-antibody complexes? The colon antibodies are not aggressive factors per se as it is the case for erythrocyte antibodies in autoimmune hemolytic anemia in which lysis of the target cell is produced directly. Our previous investigations have proved that colon antibodies are not autoantibodies. Thymus dependent lymphocytes seem to interfere in the pathogenesis of disease, as suggested by the tests of lymphocyte toxicity and of leukocyte and macrophage inhibition of migration. The cell mediated cytotoxicity could be achieved *in vitro* not only by the sensitizes T lymphocytes but also by the thymus-undependent lymphocytes exposed to the action of certain circulating antibodies. This occurs only when target cells are coupled to their antibodies or appear in the serum as antigenantibody complexes. The available data support the idea that cytotoxicity for the colonic mucosa reflects the reactivity of thymus- undependent effector cells. The lipopolysaccharidic nature of the colonic mucosa antigens enables the installation of autoimmunity partly or totally thymus-undependent.

Investigations carried out in the last year suggested that the cellular phenomena cooperate with the humoral factors (colon antibodies) in the production of colitic lesions. It was demonstrated that lymphocytes from healthy subjects become cytotoxic after incubation with serum from patients with haemorragic rectocolitis and that lymphocytes from patient with haemorragic rectocolitis lose their cytotoxicity after incubation with serum from another patient, but not when incubated with autologous serum. Addition of serum containing colon antibodies to a culture medium with normal lymphocytes induces lymphocytotoxicity manifested by lysis of the colon antigen-coated erythrocytes. These phenomena reflect the formation of antigen-antibody complexes. Recently, complement binding soluble immune complexes were demonstrated in patients with ulcerative colitis as well as the *in vivo* activation of the complement system as related to the acute phase and the extension of lesional process. The presence of the 3rd fraction of complement was ascertained by immunofluorescence in the rectal mucosa of the patients. The immune complexes activate the complement in the blood while locally they get attached to the antibodies, owing to the immunoglobulin receptors of the B lymphocytes, and become toxic for the target cell. Under the action of certain mitogens (such as bacterial lipopolysaccharides) the B lymphocytes (like the sensitized T lymphocytes) release lymphokines, substances involved in the production of inflammatory lesions by immune mechanisms.

Is there any morphologic correspondent of immune mechanisms with a pathogenic action at the level of the colonic mucosa? The infiltration of *lamina propria* with lymphocytes, plasma cells and eosinophils, detected in the initial phases of the disease is the proof of the local immunophenomena. The capillary dilatation and fragility, the degenerescence of the reticulin fibers of the epithelial basal membrane — the earliest morphologic changes — may be considered as a consequence of the release of the chemical mediators of inflammation such as lymphokine, histamine, etc.

Scanned with OKEN Scanner

Are there grounds to consider haemorragic rectocolitis as an immune complex disease? Many hypotheses support this assumption but certain deductive arguments require subsequent thorough confirmation.

The phenomena of immediate hypersensitivity generated by food and/or bacterial antigens (allergens) observed at the level of the intestinal mucosa, are considered as concomitant mechanisms in the appearance of colitis and in its aggravation. A reaginic type of immune response is also involved : the conflict between allergens and IgE leads to the degranulation of the mast cells, followed by release of histamine, heparin, serotonin which interfere in the appearance of hemorrhages. The eosinophilic and mast cell infiltrates, the high histamine level and the increased number of IgE secretory plasma cells in the mucosa — sign of the allergic type reactions — are often observed in the colonic mucosa of patients with haemorragic rectocolitis.

CHAPTER 3

CLINICAL ASPECTS

The *incidence* of haemorrhagic rectocolitis is difficult to assess because of the mild forms that may pass unobserved by the clinician, and are therefore not recorded. The disease is spread throughout the world, but certain geographical variations exist in the frequency, severity and complications of the disease. In England, U.S.A. and the Scandinavian countries, haemorrhagic rectocolitis is more frequent than in other parts and is often encountered in children. The geographical distribution of haemorrhagic rectocolitis is correlated with socio-economic factors, being the apanage of industrial countries and unusual in underdeveloped countries. The statistics of various countries and our own demonstrate an increase in the incidence of the disease during the last few years, especially in the younger age group.

Sex. Haemorrhagic rectocolitis is prevalent in young women as also recorded by us in 1963, but since then a tendency exists to an equal frequency in both sexes.

Age. In U.S.A. haemorrhagic rectocolitis is more frequent between the ages of 10 and 40 years; in Romania it is extremely rare under 16 years and reaches a peak in the 20—30 years age-group. A first attack after the age of 50 is very rare.

Symptomatology and diagnosis. Clinically, the rectosigmoid syndrome is dominant with frequent, sanguinolent stools. Diarrhea with blood, mucus and pus is the most frequently encountered symptom, accompanied by abdominal pains and characteristically associated with tenesmus, improved or relieved by defecation. Constipation is rare and only occurs when the disease is limited to the rectosigmoid segment. In the severe forms the general manifestations are : loss of appetite, nausea, vomiting, fever. The pulse is rapid but not proportional to the temperature. Fever and tachycardia are the criteria of gravity. Loss of weight occurs in attacks, especially in the prolonged, febrile forms.

The clinical examination furnishes important data for the diagnosis and for evaluating the severity of the rectocolitic attack. Apathy, or on

Scanned with OKEN Scanner

the contrary restlessness and anxiety, dehydration, pallor suggest a severe clinical form. In the severe attacks the abdomen is sensitive and may present slight muscular rigidity and localized contractions. Abdominal distension with exagerated tympanism and auscultatory quiescence draw attention to the onset of acute, toxic dilatation of the colon. The general clinical examination should have in view the frequent occurrence of extradigestive complications in the prolonged chronic forms.

Examination of the stools, often overlooked, is of actual interest for the diagnosis. The macroscopic aspect is suggestive and must be completed by daily recording of the frequency and amounts.

Examination of the rectal region and rectal touch are often neglected, but are a means of excluding from the beginning the other frequent causes of rectal haemorrhage, among which rectal cancer.

Endoscopic examination (rectoscopy, rectosigmoidoscopy, colonoscopy) is of outstanding importance for establishing a diagnosis of haemorrhagic rectocolitis. The examiner should pay attention to : effacement of the vascular outline, spontaneous bleeding or bleeding of the mucosa on touch, oedema, uneven granulation, polypoid swellings, ulceration, disappearance of Houston's valves, strictures, the presence of other pathologic products (mucus, pus). The picture may range according to the intensity of the mucosa lesions from a normal to a severe aspect. The development in stages of rectocolitis lesions must be taken into account on establishing the treatment. The earliest and most characteristic lesion is punctiform haermorrhage, but it is very difficult to detect. Oedema likewise appears early, as well as slight bleeding on touch. In the second stage the mucosa is diffusely hyperaemic and oedematous, with slightly visible haemorrhagic points and a granular surface, and sometimes small rectal ulcerations. In the following stage the mucosa is fraible, spontaneous haemorrhage abundent and ulceration extensive. In stage 4 the alterations correspond to acute fulminating rectocolitis. The endoscopic alterations described in the four evolutive stages of the attack are variably reversible : remission up to normal aspect of the mucosa may be obtained in stages 1 and 2, but the advanced lesions in stages 3 and 4 are followed by reparatory changes that represent the stigmata of a severe prior attack. Exclusive staging of haemorrhagic rectocolitis on the basis of endoscopic criteria is difficult, however, and prognostic appraisal of the attack according to the rectosigmoidoscopic aspect fairly inaccurate.

Colonoscopy, used of late in haemorrhagic rectocolitis, offers supplementary information on the extent of the lesions but is not absolutely necessary since the risks in a severe attack have to be taken account of. The polypoid reaction is more frequently observed by fibrocolonoscopy than by the classical rectosigmoidoscopy owing to the frequent localization of pseudopolypoids in the upper portion of the sigmoid colon. Colonoscopy is particularly useful for detecting cancer of the colon in the incipient stages when irrigoscopy reveals no alterations.

Rectal biopsy completes the endoscopic diagnosis. A normal histologic aspect is considered to exclude haemorrhagic rectocolitis. Particular attention must be paid to three histologic elements on examination of the biopsy specimens : glandular anomalies, the abundance of the inflammatory infiltrate and the presence of crypt abscesses. Rectal biopsy is of particular diagnostic value in assessing the remission phases, when the endoscopic aspect is difficult to appraise because of the minimal changes

Scanned with OKEN Scanner

of the mucosa. Confrontation of the histologic, clinical and endoscopic aspects has led to the following conclusions : (1) in many cases microscopic alterations are accompanied by an apparently normal endoscopic aspect ; (2) a normal microscopic image is unusual in a patient with clinical and endoscopic signs of haemorrhagic rectocolitis ; (3) the severity of the endoscopic aspect is as a rule correlated with the intensity of the histologic lesions ; (4) serial rectal biopsies have demonstrated that microscopic anomalies may precede relapses or persist for months after remission has set in.

Rectal biopsy is sovereign for the detection of lesions difficult to recognize by endoscopy in view of their close resemblance to those of Crohn's disease or cancer of the colon.

X-ray examination. Radioscopy, standard abdominal X-ray and irrigoscopy-irrigography furnish supplementary data of outstanding interest. The radiologist should begin by radioscopy and standard abdominal X-ray without contrast medium, in order to reveal the gaseous content and intestinal contour, especially of the transverse colon. A broadened image is encountered in acute toxic dilatation of the colon. X-ray examination without previous preparation is also indicated when there is a suspicion of intestinal perforation and, in general, in patients with a deeply altered condition who cannot retain the barium enema.

Irrigoscopy-irrigography is the most complete radiologic method but is not always feasible and may sometimes be contraindicated. The radiologic signs may be summarized as follows : (1) filling of the colon with barium reveals, in their order of frequency, the absence of haustra, a smooth contour, ulcerations, notched contour, oedema of the mucosa, double contour, pseudopolyps, fecal residues and spicules ; (2) after evacuation of the contrast medium the examination shows, in their order of frequency, the absence of haustra, longitudinal plication, pseudopolyps, ulcerations and large, transverse folds ; (3) certain general radiologic signs may be observed both in filling and on emptying of the bowel : narrowed tubular caliber, with reduced distensibility and shortening (microcolon). In practice, the radiologic signs may be : (1) useful, frequently encountered, so clear-cut that they cannot be missed by the radiologist, such as disappearance of the haustra, narrowing, distensibility, length, tonus, the presence of ulcerations, pseudopolyps and the notched aspect of the contour ; (2) less useful, uncertain signs are oedema of the mucosa and a smooth contour ; (3) rare signs : double contour, spicules, modified transverse folds.

Laboratory tests. The *erythrocyte sedimentation rate* is fairly closely correlated with the severity of haemorrhagic rectocolitis ; a normal ESR suggests a mild form, a less extended inflamatory process or remission. Decrease of the initial values points to improvement. *Leukocytosis* may be present in some attacks but may also be absent in severe one. Marked leukocytosis expresses the onset of a pyogenic complication, especially of the neutrophils. *Eosinophilia* is often reported, in more than one third of the cases being greater than 200/mm^3. Increase in the number of eosinophils in the circulating blood should be followed up as it is indicative of a relapse and may precede the onset of an attack by a few days. *Anaemia* of the hypochrome type due to blood losses, is more frequent in women and consitent with the severity of the disease and to a lesser extent to its duration. *Coagulation disturbances* are the major cause of

Scanned with OKEN Scanner

complications, particularly in the extensive, severe forms and in women, with a high risk of thromboembolic accidents. Prothrombin time, as a rule prolonged, may be misleading since an almost constant tendency to hyperc agulation exists. This is brought about by accelerated generation of thromboplastin following upon the increased activity of factor VII. Thrombogenesis is favoured by prolonged immobility, dehydration, thrombocytosis (frequent in severe attacks). *Serum proteins* present variations in terms of the evolutive stage of the disease. The principal changes during an attack are hypoalbuminaemia and increase in $alpha_1$ and $alpha_2$ globulins. Increase in acid $alpha_1$ globulin is a more reliable index of the activity of the disease than ESR. Increase in $alpha_2$ globulins in the course of remission points to the imminence of an attack, and the decrease of gamma globulins in the course of an attack suggests an unfavourable prognosis. *Serum electrolytes* are only significantly modified during a severe attack; in their order of frequency they are hyponatremia, hypochloraemia, hypomagnesiaemia and hypokaliaemia.

The *onset* of haemorrhagic rectocolitis may be *acute*, *subacute* or *insidious*. In the acute form the onset is marked by frequent sanguinolent stools, abdominal colics, fever, altered general condition. In the subacute form sanguinolent diarrhea is moderate, abdominal pains are rare, there is no fever as a rule and the patient's condition is not significantly modified. The disease begins insidiously in the absence of the rectosigmoid syndrome. According to the statistics of the III Medical Clinic of Cluj-Napoca, 46% of the more than 100 patients treated had an subacute onset, 26% an acute onset, 10% an onset intermediate between the other two and 18% an insidious onset.

The *degree of severity* is of importance in view of the treatment and for establishing the prognosis. In the *severe* forms the disease evolves with diarrhea (more than 6 stools a day), abundant bleeding, fever, weakness, anaemia, high ESR values (more than 30 at 1 hour), marked increase in serum $alpha_1$ glycoproteins. The *mild* forms evolve with less than four stools a day, moderate bleeding, without fever, tachycardia or anaemia, normal ESR. The *moderate* form is intermediate.

The *clinico-evolutive variants* of haemorrhagic rectocolitis may be listed into three groups. The *fulminating acute* form is the most dramatic clinical manifestation of the disease. Its incidence does not exceed 15%. The onset is abrupt often marking the initial attack of the disease, with very numer ous stools, abundant rectorrhage, high fever, cold perspiration, deeply altered toxic general condition, dehydration, tachycardia, low blood pressure, oliguria and sometimes signs of peritoneal irritation. Abdominal distension suggests acute toxic dilatation of the colon. The prognosis is reserved. During the last few years, the mortality rate that had reached some ten years ago 50%, has been very much reduced. The continuous *chronic* form is characterized by persistence of the disease for more than six months; the stools do not become normale, an the endoscopic aspect is of the active type. It is more frequent in patients with lesions limited to the rectum and sigmoid. Local and general complications are often reported. In the *relapse remitting* form, relapses alternate with remissions of various duration. The attacks may be mild or severe. It is the most commonly encountered type of haemorrhagic rectocolitis.

Scanned with OKEN Scanner

COMPLICATIONS

Local complications may appear in the course of an attack or consequent to a chronic evolution. *Perforation* of the intestine is the most common cause of death. Its incidence in the severe forms may be of up to 30%. The highest risk of perforation resides in the first attack of the disease, particularly in the acute fulminating form. The assumed correlation between intestinal perforation and the hormonal treatment (ACTH or glucocorticoids) has not been proved. *Acute toxic dilatation of the colon* is met with in the supraacute fulminating forms. We prefer the term of acute toxic dilatation of the colon to that of toxic megacolon or acute colectasia. It appears to be predominant in males; in our statistics between the years 1966 and 1973 the ratio was of 6 males to 1 female. It develops especially following the first rectocolitic attack, after a few days or weeks. The etiopathogenesis has not yet been elucidated. The diagnosis is based on the clinical examination in which abdominal meteorism and quiescent abdomen are the predominant signs, with a toxic state and dehydration. The standard abdominal X-ray clearly points to the diagnosis. The surgical treatment (see Chap. 4) seems to be increasingly sustained. *Massive haemorrhage* is not too frequent in haemorrhagic rectocolitis but demands a prompt therapeutical approach. *Perianorectal lesions* are fairly frequent, especially perianal abscesses, and perianal and rectovaginal fistulas; however, they occur more seldom than in Crohn's disease and are the apanage of severe, prolonged attacks, particularly during the first year after the onset. Local pyogenic complications may dominate the clinical picture. *Stenoses* of the colon and rectum, as well as perianaorectal suppurations are rarer than in Crohn's disease, and are as a rule localized in the rectum and sigmoid. They may be multiple and develop prevalently in patients with chronic rectocolitis evolving for more than five years. It must be differentiated from intestinal cancer and benign rectal structure. *Pseudopolyposis* is considered to be the most frequent local complication of haemorrhagic rectocolitis. We consider, however that it cannot be labelled a "complication" since it actually represents a local manifestation of the remedial processes at the level of the mucosa, a hyperregeneration process, that is more frequent in the rectum and "left colon". We prefer the term of "polypoid reaction". This reaction was observed in 41% of the cases examined between 1962 and 1977, an was somewhat more frequent in the younger patients. In most cases the polypoid reaction appears in the course of the first attack, particularly when more severe. It is noteworthy that the subsequent course of the disease is more favourable in the patients with inflammatory polyps. The polypoid reaction is reversible: in 51% of our patients the pseudopolyps were no longer found at the subsequent control examinations. No relationship was found between the presence of pseudopolyps and cancer of the colon. The latter is thirty times more frequent in patients with haemorrhagic rectocolitis and appears ten years earlier than in the rest of the population. Among our over 100 patients followed up for ten years and more there was only 1 case of cancer. The most frequent localization is not rectal but in the transverse or descending colon and sigmoid; in 1/4 of the cases multiple tumours are found. The risk of cancer of the colon in haemorrhagic rectocolitis cases is greater in the extensive forms with a prolonged evolution (more than 10 years), when the onset occurs in childhood or adolescence, when the first attack is severe and in the chronic forms.

Scanned with OKEN Scanner

General complications are rare in our geographical area; the articular manifestations are more frequent. The terms of "colitis arthritis" or "intestinal arthritis" has been introduced to underline the difference with rheumatoid arthritis. This complication is more frequent in the chronic prolonged forms. Spondylitis occurs more seldom than arthritis but is twenty times more frequent in rectocolitis patients than in the general population. According to the radiologic criterion spondylitis (sacroiliitis) is more frequent in rectocolic patients than detected clinically. In contrast to ankylopoietic spondylitis it is not prevalent in males but equally distributed between the sexes. Ocular manifestations such as uveitis, episcleritis, etc., may accompany rectocolitis, the former being more often associated with sacroiliac arthritis. *Cutaneous* and *mucous* manifestations may be seen, especially erythema nodosum and pyoderma gangrenosum; remission occurs with that of the colitic manifestations. Ulcerative aphthous stomatitis is extremely harassing and eating becomes a torture. The incidence of *hepatic manifestations* is very great in severe rectocolitis, the degree of histologic alterations being correlated with the extent and duration of rectocolitis.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

The differential diagnosis of haemorrhagic rectocolitis is as a rule readily established in the course of an attack; difficulties may, however, be encountered when the patient's temperature rises and the problem of bacillary or amoebic *dysentery* is set. Evidence of the presence of Shigella or Entamoeba histolytica in the stools decides upon the diagnosis. Repeated coprologic control examinations are necessary. *Haemorrhoids* may bleed and require differentiation with the terminal forms of haemorrhagic rectocolitis, using endoscopy for this purpose. *Anal fissures* imply similar considerations as haemorrhoids, rectoscopy being indispensable. *Cancer* of the colon and rectum may be taken for haemorrhagic rectocolitis and vice versa. Age is not a criterion of differentiation since cancer is not so rare in youths and rectocolitis may develop after the age of 40 years. The only valid criterion for establishing the diagnosis is the endoscopic one (colonoscopy included) completed by the X-ray and biopsy criteria. *Crohn's disease* of the colon resembles haemorrhagic rectocolitis in many points, and must be differentiated by clinical examination, corroborated with the endoscopic, radiologic and biopsy findings. In our geographical area granulomatous colitis is so rare that it has never raised the question of a differential diagnosis with haemorrhagic rectocolitis. *Ischaemic colitis* evolves with sanguinolent stools, with or without diarrhea. The dominant feature is the abrupt onset of abdominal pain in a subject over the age of 50. Intestinal *polyposis* may create confusion, especially among younger individuals. The familial aspect in polyposis, disappearance of the haustra and other radiologic signs in rectocolitis, but especially the endoscopic aspect (colonoscopic aspect included) an the biopsy elucidate the diagnosis. *Irritable* colon is dominated by diffuse colics, sometimes by mucous but never by sanguinolent diarrhea. Chronic *enterocolitis* may be confused with certain chronic continuous rectocolitis but bleeding does not occur. Macroscopic and microscopic examination of the stools and rectosigmoidoscopy are of the greatest value for differentiating the two entities. *Necrotic colitis* and intestinal *tuberculosis* seldom raise problems of differential diagnosis with haemorrhagic rectocolitis.

Scanned with OKEN Scanner

EVOLUTION AND PROGNOSIS

The duration of rectocolitis attacks, their frequency and interval between remissions cannot be foreseen. Long experience in a great number of cases furnishes, however, several prognostic indices. Some factors impress upon the course of the disease certain particularities.

(1) The most critical period upon which the fate of the patient depends is the first year of disease, the mode of onset and development of the initial attack being decisive. Surgery, increasingly indicated as an emergency treatment, has lowered very much the mortality rate from haemorrhagic rectocolitis. Rapid colectomy in fulminating attacks has reduced the mortality about fivefold compared to the previous period when the operation was postponed. This explains how the general mortality rate fell from 10% between 1952 and 1963 to 1.3% between 1964 and 1966, and postoperative mortality from 20% to 2.2%.

The clinico-evolutive type may change under the influence of therapy or irrespective of the latter: some patients after years of relapses and remissions have a sudden flare up that may last more than 6 months; therefore, the aspect of a continuous chronic form. The continuous chronic form may be interrupted at a given moment by an attack, even fulminating, after which it evolves with alternating remissions and relapses.

(2) The extent of the inflammatory lesions of the colon represent another criterion for assessing the prognosis of haemorrhagic rectocolitis. The total pancolitis forms are more severe than those limited to the rectum and sigmoid. The patients with extensive lesions are five times more susceptible to severe attacks than those with exclusively terminal lesions. Since the extent of the lesions is correlated with the severity of the attack, the risk of total rectocolitis increases.

(3) The long standing of a rectocolitis is a prognostic element indicative of the possible development of general complications and cancer of the colon. The mortality rate has decreased in time, but the complications of the disease become more frequent with a longer evolution (over 10 years).

(4) The patient's age may be an indication of the prognosis. Under the age of 20 and over 60 years the course of haemorrhagic rectocolitis is more severe. The late prognosis of the disease is not favourable in young subjects owing to their greater susceptibility to cancer of the colon after 10—15 years evolution of the disease. In the aged rectocolitis is severe, with trailing attacks even if the lesions are not extensive.

(5) The presence of local and general complications have a deleterious influence on the course and prognosis of haemorrhagic rectocolitis.

During the last ten years the medical and surgical therapeutical conditions have obviously improved so that more optimistic statistics may be expected concerning the evolution and prognosis of the disease.

CHAPTER 4

TREATMENT

The treatment of haemorrhagic rectocolitis is based on three main desiderata: (1) to control as soon as possible the acute attack; (2) to prevent relapses, and (3) to assess the moment in which surgery is opportune.

Scanned with OKEN Scanner

During the last few years considerable progress has been made in the treatment of haemorrhagic rectocolitis, starting from three fundamental clinical findings : (1) the disease is accompanied by infection and hypersensitivity of the colon mucosa ; (2) the non-complicated cases may be treated as a rule medically (not surgically) ; (3) certain complications necessitate surgery, but it is essential that the operation be indicated in time. ACTH, glucocorticoids, sulphasalazine derivatives (Salazopyrin, Azulfidine), psychotropic medication, hydroelectrolytic reequilibration and colectomy performed in due time, and more recently immunosuppressors, have greatly improved the prognosis of haemorrhagic rectocolitis.

The *treatment of an attack* should be done preferably in hospital under conditions of rest, quiet and daily follow up of the patient. Food in the severe attacks may have to be suppressed sometimes for 3—5 days, in order to spare the colon. In general, proteins are then prescribed (readily digestible, up to 150 g/day) and a diet without residues and milk. The calorie supply must reach as soon as possible 3000 calories/day.

Hydroelectrolytic and nutritional reequilibration is essential since the losses in fluid, proteins and vitamins are very great. Of late, the so-called elemental diet has been prescribed with success : a mixture of casein hydrolysate, synthetic aminoacids, digestible fats, succrose, vitamins and minerals fed through a nasogastric tube.

Psychotherapy plays an important part in the care of patients with haemorrhagic rectocolitis. We do not believe they can be exclusively cured by psychotherapy but it is certainly helpful in obtaining remission.

First in importance in haemorrhagic rectocolitis is the antiinflammatory-antiinfectious treatment. Today ACTH, glucocorticoids, Salazopyrin and immunosuppressors are used.

Salazopyrin is widely used and in almost all the phases and evolutive forms of the disease. It has also gained a particular place in the prevention of relapses and has given beneficial results in mild and medium attacks. Daily doses up to 12 g have been prescribed but digestive tolerance is reduced and there is always the risk of side effects that may necessitate interruption of the treatment. As a rule we do not go beyond 5 g/day with very good results in the mild and medium attacks. Keratinized pills are better tolerated than tablets. Rectal use has been increasingly established in current practice especially in the forms of the disease limited to the rectosigmoid. Enemas already used for some time cannot be replaced by the more recent suppositories. As Salazopyrin cannot be split into its active products (sulfapyridine and 5-amino salicylic acid) in the absence of the intestinal flora, the concomitant administration of large, prolonged wide spectrum antibiotics must be avoided. Antibiotics should only be used in febrile attacks for a short term (about 5 days) and only by parenteral route (as a rule Ampicillin or Tetracyclin). Septic complications demand a surgical solution under the protection of antibiotics, but the latter cannot be substituted for surgery.

Glucocorticoids and ACTH are among the foremost drugs used in the treatment of rectocolitis attacks. Increasing emphasis has been laid on the exceptional value of hormones in the severe attacks ; no side effects, connected with the large doses one is sometimes obliged to resort to, have been reported. Three mechanisms stand at the basis of their favourable action : (1) The reduction of vascular and tissular inflammation phenomena and suppression of the consequent toxic reactions ; (2) attenuation of

Scanned with OKEN Scanner

the allergic and autoimmune phenomena incriminated in the pathogenesis of the disease; (3) inhibition of the production of bacterial endotoxins in the colon.

Before the administration of hormones their contraindications should be thoroughly understood, since they may imply local complications, the imminence of intestinal perforation and perianorectal perforations.

There is no established scheme for the administration of ACTH and glucocorticoids in haemorrhagic rectocolitis. It is known however, from a long standing clinical experience, that their association, particularly of ACTH (by intramuscular route) with hydrocortisone hemisuccinate (intravenous) gives superior results, the dosage used by us being of 100 U and 100 mg respectively per day. The doses should be increased when no improvement is observed 3 to 4 days after institution of the treatment. When digestive tolerance is reestablished, the number of stools reduced and intestinal bleeding arrested, delta-cortisone (Prednison) is gradually substituted and administered up to complete clinical and endoscopic remission. Rectal administration of hydrocortisone is applied especially in the rectosigmoid forms. A combined treatment is preferable to the exclusive administration of glucocorticoids by enema.

An immunosuppressive treatment has been successfully applied for the last 15 years, starting from pathogenetic premises. In 1971 we administered azathioprine (Imuran) and concluded that: (1) by exclusive administration of this drug lasting remission may be obtained in the patients in whom previous treatment with hormones and Salazopyrin failed; (2) Azathioprine produces evident changes in local and cellular immunity; (3) the rapid remission observed in some patients appears to be the consequence of the powerful antiinflammatory action of the drug and the favourable consolidation of the response is realized, we believe, by attenuation of certain immunologic phenomena, such as lymphocytotoxicity; (4) Azathioprine is very well tolerated; we noted no toxic effects in the more than 30 patients treated. A greater effect and still better tolerance was observed following concomitant administration of ACTH and Imuran. The other therapeutical means applied, and so many have been tested that it is difficult to list them, have not proved beneficial in haemorrhagic rectocolitis. A symptomatic treatment is sometimes necessary but must be subordinated to the antiinflammatory-antiinfectious treatment.

Relapses can be prevented today only by Salazopyrin and compliance with certain general rules, particularly those regarding the diet and regimen of life. Periodical control of the patients is obligate, as a relapse may be foreseen on the basis of certain clinical and biologic criteria. Moreover, periodical contact with the patient creates the conditions of active and effective psychotherapy. Salazopyrin is administered for 6—8 weeks, 1.5—2 g/day, with short intervals of 1—2 weeks. No side effects were noted even after two years administration of Salazopyrin according to these scheme.

The *treatment of complications* is difficult because of their gravity and the necessity of taking urgent measures in many cases. General complications burden to a great extent the course of haemorrhagic rectocolitis, but frequently benefit by medicinal treatment of the intestinal disease. Local complications belong to the sphere of surgery, i.e. intestinal perforation, perianorectal suppurations and, of late, also acute toxic dilatation of the colon.

Scanned with OKEN Scanner

The *surgical treatment* has to be systematized since it has been increasingly practiced during the last few years. It has been stated that "the most difficult problem in the treatment of patients with haemorrhagic rectocolitis is their selection for radical surgery". When colectomy is performed in time, the mortality rate is much lower and the prognosis favourable.

Four categories of surgical indications have been established in haemorrhagic rectocolitis : (1) emergency operations in perforation of the colon, acute toxic dilatation of the colon, massive haemorrhage and deterioration of the patient's general condition by a severe acute attack; (2) emergency operation when the medical treatment fails; (3) elective operation in chronic invalidating rectocolitis, in local and general complications; (4) prophylactic operation in total or subtotal rectolitis evolving for more than 10 years.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor: LUCREȚIA GHEORGHIU
Tehnoredactor: ELENA SPIRU

Bun de tipar 21 XII 1978. Tiraj. 6450 ex. Format 16/70×100. Coli de tipar 11,5.
C.Z. pentru bibliotecile mari 616.351—005.1
C.Z. pentru bibliotecile mici 616.351

C. 1854 I. P. Informația,
str. Brezoianu nr. 22—25, București
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner